FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927 THÈSE N° 301

de

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

Roger ANDRÉ
Diplômé d'Hygiène
Lauréat de la Faculté de
MONTPELLIER
Prix Stiewicki 1923
Né le 12 Décembre 1899 A RAVEL (P. de D.)

HOLOSYMPATHIQUE

ET

CORPS CRÉATINIQUES

LEURS RAPPORTS AVEC LE TONUS MUSCULAIRE L'ÉPILEPSIE LES PSYCHOSES D'ANGOISSE ET L'ASTHME

Président : M. **BEZANÇON**, *Professeur*

PARIS
Lucien VINOT, Editeur
14 bis, Rue de l'Ecole Polytechnique
6 et 6 bis Impasse des Bœufs
1927

HOLOSYMPATHIQUE

et

CORPS CREATINIQUES

LEURS RAPPORTS

avec le

TONUS MUSCULAIRE

L'ÉPILEPSIE

LES PSYCHOSES D'ANGOISSE

et

L'ASTHME

LE DOYEN : **M. ROGER**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organiqueet chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUNPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatonomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIERE. BRANCA.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	HEITZ-BOYER	Urologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	HOVELAQUE	Anatomie.
BASSET	Pathologie chirurg.	JOYEUX	Parasitologie.
BAUDOIN	Pathologie médicale.	LABBE (Henri)	Chimie biologique.
BINET	Physiologie.	LEMAITRE	Pathologie chirurg.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.	LARDENNOIS	Oto-rhino-laryngol.
BRULE	Pathologie médicale.	LEVY-SOLAL	Obstétrique.
CADENAT	Pathologie chirurg.	LHERMITE	Pathologie mentale.
CHAMPY	Histologie.	LIAN	Pathologie médicale.
CHIRAY	Pathologie médicale.	MATHIEU	Pathologie chirurg.
CLERC	Pathologie médicale.	METZGER	Obstrétrique.
DEBRE	Hygiène.	MONDOR	Pathologie chirurg.
I. de JONG	Anatomie patholog.	MOURE	Pathologie chirurg.
DUVOIR	Médecine légale.	MULON	Histologie.
ECALLE	Obstétrique.	PHILIBERT	Bactériologie.
FIESSINGER	Pathologie médicale.	RICHET Fils	Physiologie.
FOIX	Pathologie médicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.
GARNIER	Pathologie expèrim.	VERNE	Histologie.
HARVIER	Pathologie medicale.	VELTER	Ophtalmologie.

III. — AGREGES POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
GOUGEROT	Pathologie médicale.	RETTERER	Histologie.
GUENIOT	Obstétrique.	TANON	Pathologie médcale.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

MM.		MM.	
AUVRAY	Clinique chirurg.	LERI	Clinique médicale.
CHEVASSU	Clinique chirurg.	LŒPER	Clinique médicale.
LAIGNEL-LEVASTINE	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurg.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ	Clinique chirurg.

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHALLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152002_0055

A MON PERE LE DOCTEUR J. ANDRE

DU MONT-DORE

En l'assurant de toute ma reconnaissance, et de l'admiration que je lui dois pour l'exemple qu'il m'a donné. Avec toute mon affection.

A MA MERE

Témoignage d'amour filial.

A MES SŒURS

A TOUS LES MIENS ET A TOUS CEUX

QUE J'AIME

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

En témoignage de ma sincère reconnaissance.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

ET DE LA FACULTE DE PARIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE

DE MONTPELLIER

AVANT-PROPOS

Au terme de nos études médicales il nous est particulièrement agréable de penser, que, dans la carrière qui commence pour nous, la voie nous est tracée, le chemin nous est ouvert. Pour exercer dignement la belle profession de médecin, pour soulager la souffrance, pour élargir le domaine de nos connaissances, pour créer notre place, nous n'avons qu'à suivre un exemple : celui de notre père. Qu'il soit remercié ici pour tout ce que nous lui devons, et qu'il soit assuré que nos efforts auront pour but de lui ressembler.

Les conclusions auxquelles nous avaient amené nos travaux sur le tonus musculaire et les corps créatiniques avaient fait entrevoir à mon père les rapports possibles entre l'asthme et la créatinine. Nous avons orienté nos recherches dans ce sens et nous avons trouvé les éléments nouveaux de ce travail.

Nous aimons à nous remémorer l'atmosphère d'intimité affectueuse que nos Maîtres de la Faculté de Montpellier savaient donner à leur enseignement. Ils nous ont fait aimer la Médecine et nous en ont appris l'essentiel. Nous les prions de croire à toute notre reconnaissance.

Nos Maîtres des Hôpitaux et de la Faculté de Paris nous ont réservé un accueil particulièrement bienveillant, dont nous conserverons le meilleur souvenir. Auprès d'eux, nous avons complété et étendu nos connaissances, qu'ils en soient sincèrement remerciés.

Nous devons une particulière gratitude à notre Maître le Professeur Bezançon qui a bien voulu accepter la Présidence de notre thèse. Nous avons puisé dans son enseignement si lumineux, les éléments solides de nos connaissances spéciales, qu'il veuille bien croire à notre sincère attachement.

Nous tenons aussi à remercier M. le Dr Etienne Bernard. Il a bien voulu nous donner des conseils que sa compétence rendaient précieux.

Ne pas commettre d'oubli est chose malaisée. Que tout ceux qui à un titre quelconque ont partagé nos études et nos jeux, nos peines et nos joies et qui nous ont été un réconfort croient à nos sentiments affectueux.

Et maintenant nos vraies études vont commencer.....

Costes-Cirques le 23 avril 1927.

Roger ANDRÉ.

P. S. — *Au cours de notre incursion dans le domaine scientifique para-médical, nous avons trouvé à la Faculté des Sciences un accueil aussi sympathique. Nous en remercions nos Maîtres.*

INTRODUCTION

Depuis 1922, j'ai étudié, en même temps que l'expression urinaire des composés créatiniques, le taux de ces corps dans le sang et cela en fonction des variations du tonus musculaire dans certains états pathologiques. Ces recherches étaient quantitatives, et je m'étais volontairement borné à publier des chiffres sans émettre aucune hypothèse d'interprétation.

De nouvelles observations, analysées en tenant compte d'hypothèses récentes, m'ont montré que les variations du métabolisme de ces corps étaient en rapport étroit avec les changements de sens du tonus musculaire et que l'état de ce tonus lui-même est en rapport constant et sous la dépendance de l'équilibre des systèmes nerveux de la vie végétative. J'ai donc été amené à penser que, de ce parallèlisme entre les variations du métabolisme créatinique et les variations des systèmes nerveux, on pouvait décrire un nouveau test montrant à chaque instant, par sa valeur numérique, le sens de cet équilibre. Et en appliquant la connaissance plus certaine de l'état nerveux de l'organisme, par recherche de ce test, à telle hypothèse expliquant la nature si discutée du syndrome asthme, cette hypothèse s'éclaire d'un jour nouveau et se trouve corroborée.

Une connaissance raisonnée et synthétique des nombreuses publications traitant des systèmes nerveux de la vie végétative est tout d'abord nécessaire. Il faut, de toute

évidence, avoir une conception claire et entière du substratum des phénomènes avant d'étudier les phénomènes en eux. La terminologie même s'appliquant à ces fonctions anatomiques, ou à leur action biologique, a beaucoup changé ces dernières années. Nous aurons donc pour habitude de définir chaque nouveau terme employé, car rien n'entrave autant qu'un mauvais vocabulaire. Nous étudierons l'élément nerveux de ces systèmes de la vie végétative puis leur partie glandulaire. A ce propos, nous montrerons ce que l'on pense de la communauté d'origine entre les phénomènes " humoraux " et les phénomènes " neuro-glandulaires ". Nous donnerons ensuite la vue d'ensemble, généralement admise aujourd'hui, de la constitution et des fonctions de ces systèmes. Nous en déduirons les syndrômes d'atteinte de ces organes et leur sémiologie, nous réservant d'indiquer plus loin les épreuves pharmacologiques et autres dont nous nous sommes servis pour étudier leur réaction.

L'étude un peu approfondie de ces organes régulateurs (étude peut-être longue, mais nécessaire) nous permettra de voir, à l'aide de ces données ainsi acquises, quelle est la conception actuelle et l'explication de cette manière d'être du muscle : " le tonus ". Nous suivrons l'évolution de l'opinion des chercheurs à ce sujet et nous verrons que la conception qu'on en a eue successivement avait des principes de départ bien différents.

Cette mise au point nous amènera à préciser nos connaissances au sujet des corps créatiniques. Ces composés, longuement étudiés à l'étranger, ont été un peu négligés en France. En particulier, leur recherche dans le sang est rare et je n'ai pu découvrir que deux observations ayant trait au rapport possible entre la teneur du sang en corps créatiniques et les troubles du tonus. Je ferai une brève étude chimique de ces composés, mais je m'étendrai un

peu plus longuement sur leur métabolisme à l'état normal d'abord, mais surtout au cours de certains processus pathologiques. Cette revue d'ensemble est nécessaire pour une nette compréhension et pour éliminer des erreurs d'interprétation quant à l'origine de ces corps. Cette mise au point n'existe pas en effet.

Nos connaissances sur les trois éléments de nos recherches : systèmes neuro-glandulaire de la vie organo-végétative, tonus musculaire, et corps créatiniques étant mises à jour, il me sera plus commode d'exposer mes recherches personnelles. Après avoir expliqué les procédés employés, examiné leur valeur, leur exactitude et leur possibilité d'erreur, je ferai connaître les résultats obtenus. Comparés aux données déjà acceptées, ils me permettront de suggérer quelques explications nouvelles et plus simplement de corroborer, par des faits nouveaux, par des arguments d'analyses, certaines hypothèses non encore définitivement adoptées.

Et c'est partant de ces résultats que je pourrai, après une étude des concepts actuels de l'asthme, donner une série d'observations et de résultats étayant une théorie, non plus sur le sens des variations d'un reflexe ou sur le résultat d'une thérapeutique, mais bien sur des chiffres représentant un état d'être du métabolisme général.

Le sujet est vaste. Bien des omissions pourront être relevées. Malgré l'attention apportée, peut-être certaines inexactitudes auront-elle pu se glisser. Mais cette étude est attachante et peut être féconde. Mes recherches ultérieures combleront les oublis, effaceront les inexactitudes. Et si les quelques résultats acquis servent simplement à affermir une théorie douteuse, à donner quelques aperçus nouveaux sur un processus physiologique, je considèrerai que mon labeur n'a pas été inutile et qu'il est largement récompensé.

PREMIERE PARTIE

HOLOSYMPATHIQUE

et

SYSTÈMES ASSOCIÉS

Anatomie Physiologique

CONSIDÉRATIONS PRÉLIMINAIRES

La vieille doctrine du Grand Sympathique, celle qui fait encore autorité dans la plupart de nos traités et qui oppose cet organe, appareil nerveux de la vie végétative, à une autre individualité, le système nerveux central, appareil de la vie de relation, a vécu. Une quantité de faits cliniques, d'états pathologiques ne pouvaient, de par cette théorie, recevoir une explication satisfaisante. Il fallait trouver autre chose.

Notre ignorance fut longtemps profonde. Eppinger et Hess y voyaient « une source de honte ». Le sujet était cependant d'importance. L'école physiologiste anglaise la première s'attacha à cette étude si vaste que Timme pouvait écrire avec raison : « De la masse des faits qui, jusqu'à présent, n'ont pas été complètement assimilés, on peut conclure que l'importance future de l'étude de ce système s'étendra dans une proportion considérable et que cette étude sera limitée seulement par le nombre des maladies viscérales. »

En France, après une longue période d'indifférence, des ouvrages traitant l'ensemble de la question furent écrits et, en particulier : « Le Sympathique et les systèmes associés », de Guillaume, et « Pathologie du Sympathique », de Laignel Lavastine, en 1921 et 1923. Grâce à ces auteurs et aux recherches particulières portant sur des points de détail, qui ont paru en assez grand nombre ces dernières années, nous avons enfin un corps de doc-

trine morpho-physiologique. Evidemment, les solutions complètes de beaucoup de problèmes nous échappent encore, mais dès aujourd'hui il existe, groupé, un ensemble d'éléments suffisamment assis pour que la recherche clinique systématisée puisse être entreprise. C'est de l'actuelle conception morpho-physiologique, tout au moins des grandes lignes de ce mécanisme complexe, mais dont la connaissance est indispensable, que je voudrais, à la lumière des dernières recherches, essayer de donner une idée ici.

Le Sympathique n'est plus aujourd'hui une individualité à fonction nettement définie; il devient partie d'un tout très vaste, excessivement différencié anatomiquement, mais possédant une réelle unité physiologique et pathologique. Cet ensemble est composé de parties purement nerveuses, d'autres neuro-musculaires, d'autres enfin glandulaires. Ses effets procèdent donc d'un flux nerveux tout autant que de produits de secrétion *hormone* ou *parhormone*.

Ces organes successivement appelés : système *autonome* par Langley, *involontaire* par Gastkell, *végétatif* par Higier, sont plus communément dénommés aujourd'hui : *système organo-végétatif* et voici pourquoi. On s'est aperçu, au cours de l'étude physiologique de ces organes que beaucoup d'actes nettement involontaires, tels que les reflexes tendineux, ne dépendaient en aucune façon du Sympathique.

D'autre part, l'autonomie de ces organes, affirmée par Bichat, n'a pas résisté aux examens antérieurs. Chaque partie de l'organisme est soumise aux centres supérieurs régulateurs de la vie.

Végétatif est plus exact et fait image.

Précédé d'*organique*, ce qualificatif définit exactement le rôle du Sympathique alors que les autres vocables ne

donnaient pas au système tous ses attributs ou bien lui en reconnaisaient trop; ces deux termes ont un sens complet et limitatif. Cet ensemble régit la vie viscérale, la vie d'organe; il est *organique*, il est à la base des fonctions de conservation de l'individu, il règle la vie tissulaire, il est *végétatif*.

Les auteurs modernes appellent donc : Système organo-végétatif, ou mieux : *système neuro-glandulaire de la vie organo-végétative* (1), le Sympathique et ses appareils nerveux et glandulaire associés, et ils l'opposent à l'appareil nerveux de la vie de relation.

---

(1) Guillaume

CHAPITRE I

ANATOMIE PHYSIOLOGIQUE

DES

ÉLÉMENTS DU SYSTÉME

§ I. — Genèse et conception générale

On ne peut suivre, dans la description de ce système, la méthode classique de l'anatomie descriptive.

Les auteurs ont dû adopter une autre manière qui unit au microscope l'auto et la phylogénie et qui s'appuie sur les données de la physiologie.

Létude embryologique de ces organes sort du cadre de ce travail. Nous voulons cependant fixer deux points importants : l'origine commune des cellules à fonction définitive nerveuse ou au contraire glandulaire et la nature du tissu excito-moteur.

De la moitié centrale du tube glandulaire et depuis le ganglion de la racine postérieure, on voit chez l'embryon migrer des cellules germinales en cours de transformation et qui sont à la période de cellules indifférentes. Cette cellule en état d'évolution devient une sympathogonie. Mais là ne s'arrête pas sa marche et à ce moment elle se constitue, soit en élément nerveux qui formera la cellule sympathique : *sympathoblaste*, soit en élément glandulaire : *plœochromoblaste*, qui deviendra la cellule adrénalinique des paraganglions.

Le tissu *nodal* est un tissu qui, par sa texture, se classe dans le groupe musculaire. On a discuté longtemps pour savoir s'il y avait juxtaposition de tissus musculaire et nerveux, ou simplement modification et adaptation d'un groupe de cellules musculaires. Parker admettait la première hypothèse et pensait que la formation musculaire était antérieure dans le temps à la formation nerveuse. Claus concluait à leur simultanéité d'apparition. Kleinenberger écrivait que ces deux tissus devaient être indépendants. Actuellement, « tout nous porte à penser que le tissu nodal a un rôle moteur automatique, qu'il est à même de se passer de tissu nerveux ». (Guillaume.)

A son stade de formation complète, le système neuro-glandulaire peut se décomposer en deux grandes parties : l'ensemble des organes groupés, l'ensemble des organes répartis et disséminés dans le corps.

Pour la commodité du langage, nous nommerons, comme Laignel-Lavastine le propose, d'un seul mot l'ensemble du premier groupe : *holosympathique*.

Le premier groupe est formé de trois parties d'importance presque égale :

1° La portion crâniale ou *parasympathique crânien*, quelquefois appelé *vague;*

2° La portion thoracique ou *sympathique vrai*, ou *orthosympathique;*

3° La portion pelvienne sacrée ou *parasympathique pelvien*.

Le second groupe comprend les appareils automatiques et l'appareil endocrinien.

Je dois dire aussi qu'au point de vue physiologique l'ensemble de ces organes se réunit en deux systèmes différents et opposés : l'*orthosympathique* d'un côté, le *parasympathique* de l'autre.

§ II. — **Anatomie physiologique des éléments**

Cette étude peut être faite d'une manière générale car il y a similitude entre les éléments orthosympathique et parasympathique, et tout ce qui va être décrit, à propos du Sympathique, peut s'appliquer aux systèmes associés.

La partie fonctionnelle la plus simple d'un système nerveux quelconque est l'arc segmentaire reflexe.

Cet arc est constitué par des neurones. Celui-ci est formé d'une cellule avec masse protoplasmique et noyau et qui donne deux prolongements : l'un, protoplasmique ou *dendrite*, est en général court; l'autre, fibrillaire ou *axone*, peut être long. Le dendrite s'articule avec l'axone du neurone qui est en amont; cette connexion est appelée *synapse* par Sherrington. Il est important de connaître sa physiologie, nous en reparlerons après que nous aurons étudié les éléments d'un *arc reflexe organique*.

Trois neurones au moins le composent : un neurone *sensitif* qui capte à la périphérie ou dans un viscère l'impression nerveuse. Celle-ci est transmise au neurone *connecteur* qui en fait participer les neurones de la sensibilité générale. Ceux-ci répondent à cette excitation par un influx nerveux moteur qui retourne à l'organe ou à la périphérie, conduit par le troisième neurone, le neurone *moteur*.

Le premier relai de l'arc reflexe est donc la connexion du neurone sensitif ou *afférent* avec le noyau *intermédiolatéral*. Le neurone moteur qui part à ce niveau est une fibre à *myéline* analogue à celle de la vie de relation, mais à faible diamètre. Cette fibre suit la racine antérieure puis le nerf mixte rachidien. Mais après un court parcourt dans celui-ci, elle le quitte, formant le *rameau blanc communiquant* qui rejoint un ganglion sympa-

thique. Là se trouve le deuxième relai. La fibre à myéline entre en connexion dans le ganglion avec le dendrite d'un autre neurone dont l'axone se rend enfin aux viscères ou aux tissus. Cet axone est *amyélinique*, d'où le nom de *fibre grise* qui lui a été donné par de Remak.

Ainsi donc l'influx nerveux suit le chemin suivant : partie de la périphérie ou du viscère, l'impulsion nerveuse ou sensitive suit le tronc radiculaire, passe par la racine postérieure et arrive au ganglion spinal où se trouve le centre du neurone; continuant son chemin, elle arrive au centre médullaire organo-végétatif qui est situé à la partie latérale de la corne antérieure de la moëlle. A l'excitation sensitive, ces cellules répondent par un influx moteur qui, par l'intermédiaire des fibres blanches ou fibres préganglionnaires et de la racine antérieure, va arriver au ganglion. Là se trouve un relai ou une articulation. Puis l'influx moteur repart en suivant les fibres grises ou post ganglionnaires. A partir de ce point, diverses possibilités existent :

A) *Voies motrices :*

La voie motrice a, en effet, différentes manières d'être. Le neurone ganglionnaire, dont le centre est dans ce ganglion même, reçoit l'influx moteur par l'axone d'un neurone dont le centre est dans la moëlle. L'axone du neurone ganglionnaire gagne un tissu placé sous son contrôle et là s'articule encore avec le dendrite d'un nouveau neurone dont l'axone, cette fois, se termine dans la plaque excito-motrice. Nous allons examiner rapidement les particularités de chacune de ces cellules nerveuses.

Le neurone dont le centre est dans la moëlle ou *neurone connecteur centro-ganglionnaire* peut avoir, suivant Guillaume, quatre modes de terminaisons :

1° Ce neurone s'articule dans le ganglion vertébral, comme nous l'avons déjà vu, avec une ou plusieurs cellules nerveuses;

2° La fibre blanche émet une collatérale qui s'articule avec une cellule ganglionnaire, puis remonte le long de la chaîne en donnant successivement à plusieurs ganglions une nouvelle collatérale;

3° La fibre blanche traverse le ganglion vertébral sans s'y arrêter et va s'articuler dans un ganglion d'un plexus viscèral, d'une manière identique à celle décrite plus haut;

4° Le neurone connecteur traverse le ganglion vertébral et le ganglion viscéral et ne prend une articulation que dans un ganglion contenu dans la paroi d'un viscère. Ce ganglion a été appelé *ganglion parenchymateux*.

Il faut aussi savoir qu'au cours de son trajet, des centres aux viscères, la fibre blanche peut émettre des collatérales qui vont dans des ganglions de différents ordres s'articuler avec des cellules ganglionnaires. Remarquons enfin, chose importante, que jamais la brosse terminale de l'axone centro-ganglionnaire ne se termine en contact direct avec le tissu sous sa dépendance; elle se termine toujours en s'articulant avec un dendrite neuronal.

Quant au second neurone post-ganglionnaire, il donne très peu de collatérales. Parfois une troisième cellule nerveuse, ou neurone local, existe. Nous y reviendrons.

Deux points importants de l'anatomie physiologique restent à expliquer : le *ganglion*, la *synapse*.

Le ganglion est un organe complexe. Dans une coque fibreuse et mince se trouve un certain nombre de centres cellulaires entre lesquels passent des fibres blanches qui ne font que traverser le ganglion. Tout autour de ces centres, les brosses terminales des axones centro-gan-

glionnaires s'articulent avec les dendrites des cellules ganglionnaires voisines. Le ganglion est donc en définitive « un centre de synapse » entre des axones de provenances différentes et des centres cellulaires. C'est un centre de relai.

Je pense que du fait que cet organe est considéré comme un centre de relai, on peut déduire qu'il n'est pas absolument indépendant, comme le voulait Bichat, mais bien plutôt qu'il est sous la dépendance des centres médullo-cérébraux. Encore faut-il bien savoir que si ces centres cérébraux médullaires sont toujours aptes, par leur influx, à produire dans les territoires innervés par le ganglion le même effet que celui produit par excitation directe de ces fibres efférentes, le ganglion a un automatisme suffisant pour que les centres médullo-cérébraux étant déficiants ou détruits, leur action propre suffise à assurer la vie à peu près normale des territoires sous leur dépendance. Les centres supérieurs ne sont donc pas absolument nécessaires; les ganglions ont donc une autonomie relative.

Toute cette architecture simple, quant au schéma, mais en réalité très complexe, vérifie une fois de plus la théorie du neurone. On voit en particulier par l'étude des effets de la nicotine que la dégénérescence d'une fibre de Remack ne dépasse jamais le ganglion. La synapse qui se trouve à ce niveau est donc bien une *jonction physiologique* et non anatomique.

Comment un influx nerveux franchit-il la synapse? Il faut, d'une façon générale, pour essayer de comprendre ce fait, se référer à la loi « de la polarisation dynamique des éléments nerveux » de Ramon y Cajal. Cette théorie nous indique que l'influx a un sens de marche unique dans le neurone. L'influx est recueilli par le dendrite passe au travers du centre qui le modifie plus ou moins

et est exporté par l'axone qui le transmet au dendrite suivant. Et ce sens est unique. De l'axone au dendrite, l'influx passe au travers du sinapse, mais le sens contraire dendrite axone ne se voit pas car le corps cellulaire est insensible et imperméable à une excitation axonique.

Les travaux de Claude Bernard et de Langley ont éveillé l'attention sur les propriétés physico-chimiques de la synapse. Comme l'écrit Sherrington et l'admet Guillaume, elle peut : « limiter la diffusion, modifier la tension osmotique, limiter les mouvements des ions, accumuler les charges électriques et intervenir en somme comme le ferait une membrane interposée entre des solutions électrolytiques de concentrations différentes, ou entre des suspensions colloïdales chargées d'électricité de signes différents, et nous savons entre autres faits combien la perméabilité d'une membrane à l'un seulement des ions d'un sel conduit un courant à passer dans un sens; de telle sorte que l'on peut considérer comme expérimentalement réalisable la perméabilité synaptique dans un seul sens ».

D'après ce que nous venons de dire, dans la synapse constituée par un axone s'articulant avec un dendrite, mais avec une membrane cellulaire interposée, cette membrane réagit à toutes les modifications physico-chimiques de son milieu. De plus, l'influx nerveux peut lui-même faire varier cette perméabilité propre.

Il est facile de concevoir, à partir de ces données, que deux variétés de synapses existent : celles servant à la continuité physiologique de l'appareil nerveux lui-même, ou *synapse neuro-neurale;* d'autre part les articulations terminales entre axone et tissu, ou *synapse neuro-tissulaire*. Dans le cas du muscle Frœlich a décrit un tissu spécial constituant cette connexion : le tissu *myoneural* de jonction.

Guillaume note qu'il est « important de savoir que cette formation est directement influencée par certaine substance pharmacologique ».

Par exemple, le tissu neuro-myal sympathique est excité par l'adrénaline à l'exclusion du tissu neuro-myal parasympathique.

Ces différentes propriétés seront évoquées lors de l'exposé de nos conclusions.

B) *Voies sensitives :*

Rendons-nous bien compte de l'opinion que l'on se fait actuellement sur la nature de la sensibilité tant organique que de la vie de relation.

Tout d'abord il est bien évident que ces deux sensibilités sont de natures différentes. Muller a parfaitement montre que si les téguments avaient une sensibilité extrême, par contre les tissus enveloppés n'ont qu'une sensibilité très atténuée.

De nombreux travaux actuels précisent que les viscères sont insensibles aux excitants normaux de la sensibilité périphérique : une piqûre ou une coupure de l'intestin n'éveille aucune douleur, et bien des hypothèses ont cherché à expliquer ces faits.

Pour saisir toute la gamme de ces sensations, il est de toute importance de bien s'entendre sur le sens du mot : « sensibilité ».

Si par ce mot on veut entendre : perception consciente, la sensibilité organique dépend uniquement de la nature de l'excitant et peut ne pas exister momentanément.

C'est donc cette qualité de l'excitant qu'il faut surtout envisager. Il est logique de penser, et les faits cliniques le démontrent, que les cellules nerveuses de nos tissus sont surtout aptes à vibrer sous l'influence des causes excitantes habituelles.

Nos téguments extérieurs sont soumis à des excitations très différentes, et la douleur apparaît lorsque l'excitant habituel subit une variation de sens quelconque (état physiologique); ou lorsque l'excitation habituelle agit sur un tissu hypersensible (état pathologique).

De même pour les viscères. Ils sont soumis à des causes d'excitations infiniment réduites et qu'on peut classer en deux groupes : 1° excitants *chimiques;* 2° excitants *mécaniques,* et en particulier la distension. Ils réagissent de deux manières différentes. Sous l'influence de ces deux ordres de cause, ou bien l'impulsion sensitive se manifeste seulement par une réponse motrice inconsciente si tout est normal; ou bien, à l'état pathologique, la même cause excitante provoque une sensation consciente plus ou moins vive.

Cette théorie qui repose sur l'idée d'adaptation est bien la plus vraisemblable. Quant au mode de propagation, on admet aujourd'hui que les deux systèmes nerveux de la vie de relation et de la vie organo-végétative ont des appareils et des voies sensitives communs. Les centres excito-moteurs sont au contraire différents. Nous examinerons plus attentivement cette question après notre étude des centres.

Notre connaissance des éléments du système nerveux organique sera complète quand nous aurons vu comment répondent les différentes parties à l'excitation sensitive, c'est-à-dire après que nous aurons étudié les *réflexes.*

Le réflex normal est simple : de la périphérie part une sensation qui provoque un ébranlement du centre médullaire. Celui-ci réagit par un influx moteur que la voie efférente transmet au tissu d'où est partie la première sensation.

Mais ce schéma ne peut expliquer tous les faits ob-

servés, en particulier ceux signalés par Lokoromi et Langley.

De ces constatations, dont l'étude détaillée sort du cadre de ce travail, on doit conclure qu'à côté de ces réflexes-types il y a de pseudo-réflexes. Leur existence assied la conception qui veut que les fibres centro-ganglionnaires émettent des collatérales se rendant à plusieurs ganglions. Elle prouve aussi que si la théorie qui montre que l'influx nerveux circule toujours dans le même sens est vrai pour le neurone entier, elle est erronée pour l'axone.

Enfin il faut savoir qu'il existe probablement des fibres *commissurales ganglio-ganglionnaires;* qu'en tout cas, même si ces fibres n'existaient pas, la multitude des collatérales des fibres axo-ganglionnaires et leurs terminaisons étagées, ainsi que l'existence de pseudo-réflexes axoniques, créent une voie commissurale physiologique.

CHAPITRE II

ANATOMIE PHYSIOLOGIQUE DES CENTRES DU SYSTÈME ORGANO-VÉGÉTATIF

La conception actuelle des centres nerveux est schématiquement simple. Un axe nerveux unique comprenant la masse cérébrale et la moëlle, eux-mêmes formés par l'accolement des centres de la vie de relation et de la vie végétative; cet axe est composé de noyaux étagés qui constituent la *substance grise*. Tout autour circulent des fibres qui relient des noyaux de différents étages segmentaires entre eux. Un autre groupe de fibres nerveuses part de ces noyaux et va former le système moteur périphérique; un troisième groupe de fibres arrive à ces noyaux et forme l'ensemble du système sensitif périphérique. Toutes ces fibres, ajoutées à celles qui unissent les centres supérieurs aux différents noyaux et qui peuvent être afférentes ou efférentes, constituent la *substance blanche*.

Au-dessus de cet ensemble se trouve le cerveau proprement dit et ses systèmes associés.

Le cerveau est le centre supérieur, origine des influx directeurs psycho-moteurs. A sa partie inférieure, la couche optique et le noyau d'adaptation permettent le passage de l'influx entre les centres directeurs et les

centres automatiques. Enfin, en bas et en arrière, se trouvet le cervelet et les noyaux cérébelleux, organes de coordination des directives motrices.

Telle est, rapidement esquissée, la topographie des centres nerveux généraux. Voyons un peu maintenant ce que l'on sait des centres purement végétatifs.

§ 1. — Centres nerveux végétatifs

Bichat pensait que les centres nerveux végétatifs étaient constitués par un nombre indéterminé de ganglions reliés entre eux, ainsi qu'au système axial, par des fibres nerveuses.

Nous avons vu au contraire que les centres de l'holosympathique étaient juxtaposés aux centres organiques; il nous reste à préciser.

Dans cette étude, que nous voulons brève, nous nous occuperons successivement des centres et voies médullaires, des centres supérieurs et des centres ganglionnaires. Quelques mots seront ensuite nécessaires au sujet des connexions sensitives centro-encéphaliques.

A) *Moëlle et tronc axial*

Trois groupes se trouvent dans l'axe nerveux :

1° Le groupe des *cellules postero-externes* de la corne antérieure, ou colonne intermédio-latérale, qui s'étend de la région cervicale à la troisième vertèbre sacrée.

2° A la région lombaire, les cellules de la partie *médio-centrale* de la corne antérieure.

3° A la partie dorsale de la corne postérieure, la *colonne de Stilling Clarke,* allant de la première dorsale à la pre-

mière lombaire avec, au-dessus et au-dessous quelques cellules éparses.

Trouchkowsky a démontré que les deux premiers groupements étaient des centres organiques moteurs; le troisième est un centre végétatif sensitif, reliant en plus la sensibilité organique aux centres supérieurs et aux différents segments.

Dans le tronc cérébral, le rapport topographique des substances grise et blanche subit un remaniement profond, de telle sorte qu'il est difficile d'y reconnaître les homologues des trois centres décrits plus haut. On peut toutefois attribuer des fonctions purement végétatives aux groupes suivants :

1° Au noyau *pupillaire*, ou de *l'occulo-moteur commun;*

2° Au noyau *lacrymal;*

3° Au noyau *salivaire supérieur;*

4° Au noyau *salivaire inférieur;*

5° Au noyau *moteur organique du vague* que nous étudierons plus longuement;

6° Au noyau du *spinal;*

7° Au noyau du *Grand hypoglosse.*

Tels sont les centres organiques de l'axe nerveux. Le premier noyau de ce dernier groupe se trouve dans le pédoncule cérébral, les autres dans le bulbe. Il existe dans l'axe, en plus de ces centres, un certain nombre de fibres de connexions intersegmentaires, longues ou courtes. Il y a lieu de penser que ces fibres de communication sont mélangées avec celles de la vie de relation, et peuvent donc participer à leur description classique. Voyons maintenant les centres supérieurs.

B) Ces centres existent réellement, les faits chimiques le démontrent chaque jour. Leur action est toute de con-

trôle, de direction. Dans la vie organique, la part principale, la part « d'exécutant » appartient aux centres médullaires. Les centres supérieurs n'interviennent que pour suppléer aux centres médullaires défficients ou au contraire pour les modérer.

Grasset résume cette action en disant que ces centres ne sont pas « nécessaires », mais bien « efficaces ». Je dirai : leur action virtuelle est constante, leur action réelle est intermittente et commandée par le besoin.

Ces centres se trouvent répartis entre l'écorce et les organes opto-stries.

Les centres corticaux sont anatomiquement très mal connus, et à ce jour aucune systématisation n'est possible. Mais certains de leurs effets sont banaux. Grasset en avait fait une remarquable étude et montrait la relation entre les émotions et les fonctions végétatives. Il constatait également qu'une pensée donnée pouvait, chez un sujet quelconque, provoquer immédiatement un réflexe sympathique : idée de froid provoquant la chair de poule; idée de tristesse provoquant des larmes. Il y a là la preuve certaine de l'existence de ces centres corticaux. Ducceschi, Sherrington, Leaths, avaient également vu l'action des excitations corticales sur le tube digestif, et Spencer, Unverricht sur l'appareil respiratoire.

White, Schuller et quelques autres ont étudié les centres organiques opto-otto-striés et leur attribuent comme fonction plus spéciale la régulation thermique, respiratoire et vasomotrice. Enfin quelque fibres nerveuses organiques passeraient dans la capsule interne.

C) *Systèmes ganglionnaires.*

Nous ne parlerons ici que des ganglions organo-végétatifs qu'il ne faut pas confondre avec les ganglions sen-

sitifs des racines postérieures et leurs homologues crâniens.

Nous savons déjà qu'il y a trois catégories de ganglions : *a*) les ganglions pré-vertébraux; *b*) les ganglions *splanchniques*, situés entre le rachis et les viscères; et *c*) les ganglions *parenchymateux*.

a) Rappelons-nous d'abord que les fibres pré-ganglionnaires qui arrivent à la chaine latérale peuvent se terminer par synapse dans le ganglion, ou le traverser sans s'interrompre. Parmi les fibres qui s'éloignent du ganglion, les unes suivent les nerfs viscéraux, les autres font corps avec le nerf mixte rachidien.

Parmi les fibres d'origine axiale qui s'articulent dans le ganglion, les unes se connectent avec des neurones post-ganglionnaires viscéraux, d'autres avec des neurones post-ganglionnaires somatiques. Il y a donc physiologiquement dans chaque ganglion une partie *splanchnique* et une partie *somatique*.

La chaîne latérale de ces ganglions commence à la deuxième vertèbre cervicale et se termine au coccyx. On peut reconnaître dans les ganglions de la chaîne deux catégories essentiellement différentes quant à leur fonction: les ganglions crâniens qui appartiennent à plusieurs groupes de sous- systèmes végétatifs et les ganglions du tronc ou ganglions orthosympathiques.

Je ne peux que citer les premiers avec leurs connexions. Nous étudierons plus longuement, en parlant des systèmes axiaux dans un chapitre ultérieur, ceux de ces groupes qui nous intéressent particulièrement. Notre but, en effet, n'est pas de faire une monographie du Sympathique, mais bien d'en donner une connaissance suffisante pour nous permettre de poursuivre notre étude.

Ces ganglions sont l'*ophtalmique*, annexé au *moteur oculaire commun;*

Le ganglion *sphéno-palatin*, annexé au *nerf facial;*

Le ganglion *otique* annexé au *glosso-pharyngien;*

Le ganglion *sous-maxillaire* ou *lingual* et le ganglion de *Langley;* ces derniers ganglions sont en rapport par connexion directe avec l'orthosympathique. Les fibres de celui-ci, qui traversent les ganglions crâniens, n'y ont en effet pas de synapse.

b) Les ganglions *splanchniques* ne sont pas des ganglions à proprement parler, mais bien des amas ganglionaires qu'on appelle *plexus*. Il y a le *plexus de Wrisberg ou cardiaque;* le plexus *solaire* ou *cœliaque* qui comprend les ganglions *semi-lunaires* et *mésentériques* supérieurs ou rénaux; enfin le *plexus mésentérique inférieur.*

Ces grandes formations se subdivisent en une quantité de petits plexus dont le nom n'a que peu d'intérêt. Les trois grandes individualités citées plus haut sont à cheval sur les territoires différents de l'holosympathique. Cependant on peut noter que le plexus cardiaque dépend surtout du para-sympathique et que les deux autres sont régis par l'ortho-sympathique.

c) Nous avons maintenant à grouper les ganglions parenchymateux. Ces ganglions siègent contre la paroi ou dans la paroi des organes. Parmi ces ganglions il faut en reconnaître deux catégories de nature intime différente.

Les uns dépendent directement des fibres nerveuses issues des centres avec ou sans relai : ce sont les systèmes à *arc long*. D'autres au contraire sont autonomes, c'est-à-dire que tout en obéissant à l'influx nerveux d'origine centrale toujours « *possible* », ils peuvent, celui-ci n'étant pas « *nécessaire* », continuer en son absence leurs fonctions pendant un certain temps qui n'a pour limite que la disparition du milieu chimique convenable : ce

sont les systèmes à *arc court*. Dans cette catégorie il peut y avoir des cellules non groupées.

Dans le premier groupe, on classe en particulier les ganglions broncho-pulmonaires et uro-génitaux. Dans le second groupe, on trouve les systèmes autonomes du cœur et du tube digestif.

§ II. — **Centres glandulaires**

Il peut paraître à première vue paradoxal de parler ici des glandes endocrines et de faire figurer les produits de leur sécrétion dans une étude anatomo-physiologique des centres de la vie organo-végétative. Mais dans ce paragraphe nous faisons une étude spécifiquement physiologique de la question, et de ce point de vue nous sommes parfaitement autorisés à faire une place ici à ces formations. Leurs produits prennent en effet une part considérable dans la conduite et la régulation de la vie. Et quand je dis que je me place *plus particulièrement* au point de vue physiologique, cette restriction en faveur de l'anatomie n'est-elle pas justifiée par la communauté d'origine de certaines de ces cellules glandulaires et des cellules nerveuses sympathiques?

Nous dirons d'abord ce que l'on sait des produits de sécrétions en général, puis nous préciserons ce qu'est l'*endocrinie*, le mode d'action des produits endocriniens, et enfin les relations qui peuvent exister entre les différentes glandes.

Brown Sequard et d'Arsonval ont montré que chaque cellule secrétait deux sortes de produits : des produits de déchets rejetés par les émonctoires au dehors et des produits nécessaires à la vie de la cellule. Ces derniers peuvent rester intra-cellulaires ou être versés dans le milieu intérieur liquide qui baigne les cellules et être ainsi

transportés auprès d'autres unités anatomiques qu'ils influencent : « Les cellules seraient donc solidaires les unes des autres par un mécanisme autre que le Système nerveux. »

Les cellules sécrétantes peuvent se grouper et donner diverses formes anatomiques. Certains groupes peuvent avoir un canal par lequel se déversent les sécrétions, si ce canal a son orifice terminal s'abouchant au milieu intérieur, on a un groupe à *sécrétion interne;* dans les cas où le canal s'ouvre à l'extérieur, le groupe sécrète encore, mais dans le langage courant on dit qu'il *excrète*, et le groupe est dit : à *sécrétion externe*. Certaines formations qui font partie de la première catégorie n'ont pas de canaux et leurs produits s'extravasent dans le milieu intérieur au travers des membranes cellulaires. Enfin d'autres formation sont dites à *sécrétion mixte;* une partie de leurs produits allant à l'extérieur, l'autre partie au milieu intérieur.

Si, au point de vue général « toute substance provenant d'un tissu ou d'un organe et qui passe dans le sang ou la lymphe constitue un produit de sécrétion interne » (Schaffer), on distingue aujourd'hui dans les sécrétions internes les produits servant à la nutrition des tissus et surtout les substances dont le rôle est d'exciter ou d'imbiber un groupe de cellules pour le faire participer harmonieusement à la bonne marche de l'organisme. Bayliss appelait ces sécrétions des « *chemicals messengers* », ce que l'on peut traduire par des « *messagers chimiques* ». Pour notre part, nous aimons mieux dire : " *intermédiaires chimiques.* " Ce mot d' " *intermédiaire* " traduisant mieux, à notre avis, la véritable fonction de ces corps qui est de permettre, en servant de trait d'union à deux formations le plus souvent hétéromorphes, d'agir l'une sur l'autre. « *Messager* », au contraire, suppose un

centre directeur, coordinateur qui envoie un ordre à un organe dans un but défini. On avouera que la surrénale sécrétant l'adrénaline, grâce à l' "*intermédiaire*" de laquelle, elle agira sur le Sympathique, n'envoie pas de *message* à ce système.

Ainsi donc, ces *intermédiaires chimiques*, tout comme l'*influx nerveux*, qui lui, est plutôt un *messager*, mais avec une modalité différente, iront à distance impressionner des organes. Gaskell les appelle des *métabolites*. Ils peuvent être d'origine endogène ou exogène. Gley les nomme *Harmazones* et distingue les *hormones* ou produits à action rapide et directe et les sécrétions *morphogénétiques*, ayant une action plus lente ou servant à la nutrition.

Je ne puis mieux faire, pour bien bien fixer le rôle de ces harmazones, que de citer Schaffer : « Ces produits agissent par action chimique immédiate, étant véhiculé et amenés à l'état de solution dans le sang circulant vers la partie qu'ils doivent influencer. Certaines de ces substances produisent immédiatement leur effet sur les tissus d'autres agissent plus lentement, si bien que les résultats de leur action peuvent ne devenir apparents qu'après un temps assez long. » Et plus loin : « L'action de ces substances est la même chez tous les animaux, quelle que soit la différence entre l'animal producteur et l'animal injecté. »

Mais cette conception est beaucoup trop générale, car elle nous fait concevoir que chaque cellule, à un moment donné, peut être glandulaire; or actuellement l'histologie seule ne peut pas nous indiquer un classement. Seule, nous dit Gley, la notion de but, de destination, peut nous permettre de distinguer ce que l'on peut appeler *élaboration* en général, et le phénomène plus particulier de *sécrétion*.

La seule indication de nature anatomique à retenir est que, dans les glandes proprement dites *endocrines*, les produits de sécrétion s'accumulent concentriquement aux vaisseaux sanguins; dans les autres glandes au contraire le centre de collection est le canalicule excréteur. C'est cette notion qui nous permet de dire d'une glande qu'elle est endocrine, encore n'est-ce là qu'un caractère d'approximation car il faut remarquer que les glandes mixtes ont aussi parfois cette structure.

En résumé, il faut donc à une glande, pour qu'elle soit endocrine, les trois conditions suivantes :

1° Une condition *chimique* qui veut que l'on puisse différencier un produit de sécrétion nettement spécifique. Presque tout est à faire à ce sujet.

2° Une condition *histologique* qui veut que les éléments cellulaires sécréteurs soient ordonnés par rapport aux vaisseaux. Cette loi est uniquement une loi d'indication, d'approximation.

3° Une condition *physiologique* qui est la présence dans le sang sortant de la glande, d'une substance qui, injectée à nouveau, produit chez un autre animal toujours le même effet.

Cette dernière condition est évidemment très loin d'être vérifiée pour toutes les glandes endocrines aujourd'hui connues. Parfois l'extirpation de la glande, par les phénomènes de déficience qu'elle produit apporte une vérification de même ordre. Les résultats de l'ingestion d'extraits d'organes, tout en ayant une certaine valeur, ne sont pas un critère.

Une limite donnée aux phénomènes d'endocrinie ne peut donc être que bien fragile et toute provisoire. On ne connaît pas très bien quel est le mécanisme par lequel agissent ces produits. Tout ce qu'on sait repose sur les résultats obtenus par ingestion d'extraits d'organe et

l'on conçoit que ce procédé n'a pas une rigueur bien scientifique. On sait que le fait de mettre une quantité de ces substances dans le sang produit en un point donné de l'organisme une excitation ou une inhibition et c'est là une action chimique nettement différente d'une action mécanique nerveuse. Mais on conçoit aussi que ces produits agissant sur des cellules nerveuses puissent produire un effet neuro-chimique. On démontre également que le poids atomique de ces substances est faible, qu'elles sont thermostables, qu'elles sont détruites au niveau du tissu sur lequel elles agissent. Là se bornent nos connaissances actuelles.

Il paraît plus facile de déterminer le moment où ces glandes entrent en action. Il semble que ce soit à l'occasion d'un effort physiologique quelconque, soit effort de croissance (thymus), ou de reproduction (testicule), soit d'un effort pathologique.

On peut donc affirmer, d'une manière générale, que l'organisme possède deux appareils de commande des fonctions. Une *voie nerveuse*, à action *rapide*, toujours prête à diriger les actes normaux de la vie de relation ou de la vie végétative, mais craignant les écarts et incapable d'assurer la parfaite marche de l'ensemble en période d'effort violent, ou d'effort simplement prolongé. Dans ce cas, cet élément surmené ferait alors appel à la vie humorale, aux *intermédiaires chimiques* qui, gagnant les ultimes appareils terminaux, agissent directement sur eux et assurent leur bonne marche.

On peut d'autre part penser qu'il y a interrelation entre les différentes glandes. De nombreux faits semblent militer en faveur de cette hypothèse et en particulier la constatation à l'autopsie d'un sujet qui pendant sa vie a présenté des troubles sécrétoires d'une glande, de l'altération de la plupart des autres glandes. Malgré cela,

Gley écrit : « Qu'il y ait des relations de glande à glande, c'est une des données fondamentales que la doctrine des glandes endocrines a apportées... Mais ce que je critique c'est la théorie insuffisamment démontrée des relations réciproques. »

Voici, passée en revue, l'action qu'exercent dans la vie végétative les centres nerveux de cette vie et les appareils endocriniens. Avant que de faire une synthèse générale des systèmes coordonateurs, nous allons examiner l'anatomie et la physiologie des organes axiaux et locaux.

CHAPITRE III

SYSTÈMES AXIAUX

et

SYSTÈMES LOCAUX

Nous avons déjà étudié les éléments, les centres nerveux et glandulaires des organes de la vie végétative. Nous devons maintenant donner quelques notions physiologiques sur ces centres, puis décrire les appareils terminaux.

§ I. — **Systèmes axiaux.**

Nous savons que ces systèmes se divisent en trois groupes. Entrons un peu dans les détails :

A) *Portion crânienne.*

Je paserai rapidement sur certaines formations parasympathiques qui ne sont que peu intéressantes.

Le nerf *terminal* est de physiologie imprécise; on lui attribue une action sur les tissus de la cavité nasale.

Les fibres organiques annexées au *moteur oculaire commun* s'articulant dans le ganglion *ophtalmique* avec des fibres qui constituent les nerfs *ciliaires*. Ces nerfs

ont pour effet de contracter l'iris et de donner l'accomodation pour la vue rapprochée. Lorsqu'une impression lumineuse trop intense arrive à la rétine, il y a un réflexe pupillaire, bilatéral, appelé : *myosis*.

L'appareil annexé au *facial* et à *l'intermédiaire de Wrisberg* est peu important à notre point de vue. Qu'on sache que la partie faciale a pour rôle d'innerver les glandes lacrymales, et les parois interne et externe des fosses nasales. Il contrôle donc toutes les sensations nasales.

Nous avons comme voies sensitives les branches *ophtalmiques* et *maxillaire supérieur* de la Ve paire et la racine sensitive de la IIe. On sait que par réflexe, une irritation légère de la muqueuse nasale provoque les larmes et la sécrétion nasale; une irritation forte l'éternuement.

Quant à la partie de *Wrisberg*, les fibres suivent surtout la caisse du tympan et le nerf *lingual*. Ces fibres contrôlent les glandes salivaires infra-linguales. Les excitations sont ici ou sensitives ou sensorielles.

Dans l'appareil en rapport avec le *glosso-pharyngien*, les fibres suivent le nerf tympanique, puis le petit nerf *pétreux*. Leur synapse se trouve dans le ganglion otique. Ces fibres contrôlent les glandes salivaires sub-linguales.

Nous arrivons maintenant à l'ensemble nerveux organique de la Xe paire, de beaucoup le plus important, et qui nous intéresse tout particulièrement étant donné que son action est considérable. Nos ne craindrons pas d'être un peu plus long.

Les fibres issues du noyau dorsal du *vague* se joignent aux filets nerveux de la vie de relation et s'augmentent des fibres organo-végétatives fournies au vague par le *spinal*. De plus, à la partie supérieure du cou, quelques fibres venant du ganglion *cervical supérieur* du Sympathique se joindront à ce tronc. Fait particulier et primor-

dial, les fibres végétatives sont si nombreuses dans ce nerf, par rapport à celles de la vie de relation, qu'*à partir du point d'origine du récurrent, le nerf ne contient plus que des fibres organiques.*

Quelques notions d'anatomie descriptive nous seront très utiles. Ce nerf sort du crâne par le trou déchiré postérieur, au niveau duquel deux renflements de ce tronc prennent le nom de : ganglions *jugulaire* et *plexiforme.* Deux ramuscules naissent alors, le rameau *méningé* et le *nerf auriculaire du vague.* Du ganglion plexiforme, on remarque une série de filets qui tous se rendent au pharynx ou au larynx. Les deux filets *pharyngiques* s'anastomosent avec les branches du IX' et avec des filets sympathiques pour former le *plexus pharyngien.* Au-dessus du ganglion plexiforme naît le nerf *laryngé supérieur.* D'autre part, ce ganglion reçoit des fibres du Sympathique et du spinal. En continuant à suivre le trajet, descendant du vague, nous voyons celui-ci donner deux filets *cardiaques,* le supérieur et l'inférieur; puis un tronc plus important devient le *laryngé inférieur* ou *récurrent.* Ce dernier donne lui-même des fibres pour le plexus cardiaque, la trachée et l'œsophage.

Puis le vague pénètre dans le thorax en suivant l'œsophage. Il se fragmente ensuite en une série de filets dont un grand nombre suivent les bronches pour innerver le poumon; c'est le *plexus péribronchique.* A ce niveau, avant la dispersion du nerf, part le *récurent gauche.*

Ensuite le vague, par tous ses rameaux, s'accole étroitement au tube digestif, entoure l'estomac et va innerver tout le grêle.

Comme son anatomie nous le fait penser, ce nerf a trois parties constituantes :

Une partie *motrice de relation* pour les muscles du larynx ou du pharynx; une partie *organique* régissant

l'appareil respiratoire, l'appareil digestif, le cœur et les glandes annexes du tube digestif; enfin une partie *sensitive* à la fois organique et de relation, différenciée seulement par une aptitude propre à des modalités particulières des sensations. Elles régissent tout le territoire des parties motrices. Elles exercent un contrôle en particulier sur le cœur par le nerf *dépresseur de Cyon.*

En résumé, les fibres organiques du vague exercent un contrôle sur les glandes du tube digestif; elles contrôlent également le tonus des muscles digestifs et respiratoires et les glandes de ce dernier appareil. De plus, elles inhibent le cœur. Ces fibres sont en majorité *préganglionnaires.*

Ce nerf a tout d'abord un réflexe propre, en ce sens que l'excitation de ses fibres sensitives provoque une réponse de ses seules fibres motrices.

Mais par de nombreuses connexions avec les formations voisines, le vague a d'autres réflexes d'associations. Parmi ceux-ci les plus importants sont : celui représenté par une connexion du vague avec la racine descendante du trijumeau (R.O.C.) et celui représenté par une connexion avec le Sympathique (R.O.C. inversé). Nous reviendrons longuement sur ce réflexe.

Ces nombreuses connexions expliquent la multitude de symptôme que l'on peut attribuer au Vague, comme nous le verrons quand nous étudierons les rapports du vague en pathologie avec les organes qu'il innerve.

Il n'existe pas d'appareil organique annexé au *trijumeau* ou au *Grand hypoglose;* les fibres qui les suivent ne le font que temporairement.

Telle est, très résumée, la morpho-physiologie du para-sympathique, ou sympathique crânien. Le rôle de la Xe paire est à ce point primordial que dans le langage courant, en parlant du para-sympathique, seule l'idée du

vague vient à l'esprit.

B) *Portion thoraco-lombaire,* ou *Sympathique vraie,* ou *orthosympathique.*

Nous avons déjà vu comment les fibres, provenant de la colonne centro-organique médullaire, cheminaient dans la racine antérieure, puis le long du nerf rachidien pour former les *rami communicantes* qui amènent ces fibres aux ganglions sympathiques pré-vertébraux. Dans ces ganglions, disposés de part et d'autre du rachis, en chaîne, les fibres ont une synape ou traversent sans s'interrompre. Elles peuvent alors changer d'étage en allant dans d'autres ganglions sus ou sous-jacents. Nous avons également dit qu'il existait des fibres inter-ganglionnaires.

Entre la Ire et la II' vertèbre lombaire, à chaque segment médullaire, correspond un *rami.* De chaque ganglion partent des fibres myélinique qui vont donner leurs synapses dans les ganglions viscéraux et des fibres post-ganglionnaires amyéliniques, dont les unes vont aux viscères ou suivent le nerf périphérique dans sa distribution, les autres remontent à la moëlle par la racine antérieure ou postérieure.

Aux chaînes latérales ces fibres afférentes existent entre la fermeture supérieure vers le ganglion de Ribes et la fermeture inférieure ou ganglion coccygien. Il est à remarquer qu'un ganglion donne parfois des fibres à plusieurs ganglions.

Ce rappel de notions déjà connues est indispensable pour donner une anatomie descriptive compréhensible. Il faut cependant encore noter, à côté des cellules sympathiques, des cellules *chromaffines,* dont nous avons vu la commune origine. Ces chromaffines peuvent se grou-

per et ce nouvel organe se nomme *para-ganglion*. Il en est de constants comme situation. Le para-ganglion *médullaire-surrénal*, par exemple, et les para-ganglions *aortiques cardiaques* et *carotidiens*.

Maintenant, nous pouvons exposer très brièvement l'anatomie descriptive du système.

Les deux chaînes latérales ont, tout au moins dans la partie thoracique, une symétrie remarquable. Alors qu'à la partie inférieure elles se terminent dans un ganglion, à la partie supérieure leur réunion donne un tronc nerveux, le nerf *carotidien interne*, qui lui-même, en se réunissant à son homologue forme le ganglion de Ribes. De ce nerf partent une série de fibres qui vont à chaque nerf du parasympathique crânien.

Du ganglion supérieur de la chaîne cervicale s'éloigne un filet qui va donner au vague ses fibres sympathiques et forme le *plexus carotidien externe* et le *nerf jugulaire*. Toutes les artèrs de la face et de la cavité crânienne sont donc directement sous l'action du Sympathique.

Du gros ganglion *étoilé* qui groupe les fibres des derniers ganglions cervicaux et des premiers thoraciques partent des filets pour le cœur et un tronc important pour les poumons.

De la chaîne thoracique naissent de très nombreux rameaux destinés au plexus thoracique et en particulier au *soléaire* pour l'estomac et le grêle, le foie et le pancréas.

De la chaîne abdomino-pelvienne, on voit des filets qui vont aux ganglions mésentériques inférieurs. De là aussi naisent des fibres pour le plexus ganglionnaire hypogastrique qui innerve les organes pelviens. En plus, un grand nombre de filets secondaires gagnent les viscères pour y suivre en général le trajet des artères. Ces filets se croisent et se recroisent à un tel point qu'ils forment

des amas ressemblant à des ganglions, mais n'ayant ni leur constitution ni leur rôle.

Outre son action sur les tissus, le Sympathique régit encore les muscles pilo-moteurs, les muscles de la paroi des vaisseaux et les glandes sudoripares. Mais il excite en outre le cœur, il dilate l'iris et innerve les glandes salivaires. De plus, ce système inhibe la musculature de l'estomac, et il est aussi le nerf moteur des sphincters et de l'utérus.

Je ne reviendrai pas sur la division des ganglions en vertébraux, splanchniques et parenchymateux, ni sur leur topographie, pas plus que je n'entrerai dans le détail de la systématisation des fibres. Tout au plus dirai-je, car cela nous intéresse directement, que du ganglion *stellaire* partent des fibres pour le cœur ainsi que pour les poumons; ces fibres proviennent des segments médullaires compris entre la Ire et la VIe vertèbre thoracique.

C) *Portion pelvienne*

Les centres d'origine de cet appareil sont dans les segments sacrés. Les fibres issues de ces centres se réunissent et forment le nerf *érecteur* qui se divise en antérieur et postérieur. Ceux-ci donnent à leur tour le plexus *vésical* et le plexus *rectal*. Cet appareil est donc innervateur de la partie terminale du tube digestif et excitateurs des glandes annexées à cette portion. Il contrôle également la vaso-motricité des vaisseaux du pelvis et du périné. Cet organe complète à la partie inférieure de l'holosympathique le rôle du vague à la partie supérieure.

§ 2. — **Systèmes locaux**

Ce sont des appareils qui, contenus dans les parois des

viscères, y contrôlent les actes de la vie et qui, même toutes connexions avec les systèmes axiaux et centraux étant détruites, continuent par leur action propre à assurer les fonctions vitales.

Ces appareils sont de deux sortes : l'un de contexture nerveuse, l'autre formé d'un tissu d'origine nerveuse, mais ayant des ressemblances avec le tissus musculaire. Kerth l'a appelé *tissu nodal*.

Nous allons d'abord étudier le système local nerveux pour passer ensuite au système local neuro-musculaire.

Ces systèmes se divisent en trois parties bien nettes :

a) Le *plexus d'Auerbach* qui est la première est constitué par une série de ganglions viscéraux intra-musculaires c'est-à-dire situés entre la couche de fibres longitudinales et la couche de fibres circulaires, de l'appareil digestif, par exemple. Ces ganglions sont formés de cellules nerveuses de deux types : le type à *dendrites courts*, ou de *Dogiel*, et qui serait moteur, et le type à *dendrites longs*, ou de *Cajal*, et qui serait sensitif.

Cette différenciation physiologique n'est pas admise par tous.

Entre les différents ganglions se trouvent des fibres de Remack qui constituent les mailles du plexus. Ces fibres se terminent dans les plexus *terminaux secondaires* qui eux se divisent en deux groupes :

1° Le plexus *secondaire* ou *interstitiel* qui se trouvent entre les « faisceaux » de fibres musculaires et dont les fibres efférentes se distribuent aux .

2° Les plexus *tertiaires* ou *terminaux* que l'on trouve entre les " fibres " musculaires cette fois, et dont les filets s'apliquent à la membrane même des cellules musculaires.

b) Le plexus de *Meissner* est formé de ganglions plus petits et contenant peu de cellules nerveuses, mais qui sont parfois multipolaires. Dogiel voulait aussi y voir deux catégories à influx nerveux de sens différents. Quoi qu'il en soit, ces cellules donnent des plexus périglandulaires.

Enfin, à côté de ces deux plexus Cajal a décrit des cellules *interstitielles* qui s'accolent directement aux cellules musculaires et dont le rôle et la nature sont encore mal connus.

La liaison entre les deux plexus précédemment décrits est assurée de loin en loin par des fibres de jonction. D'autre part les fibres centro-axiales surtout d'origine para-sympathique, s'articulent en grand nombre avec le plexus d'Auerbach, et de telle manière qu'un faisceau prend contact avec un grand nombre de ganglions. Il est peu probable que ces fibres aillent directement jusqu'au plexus de Messner. Ce plexus d'Auerbach serait donc surtout formé de neurones dépendant de l'appareil parasympathique.

Le fait le plus curieux que l'on constate dans l'étude de ces trois parties est le suivant : du plexus d'Auerbach nettement nerveux, en passant au plexus de Meissner moins différencié, on arrive aux cellules interstitielles sur la nature desquelles on n'est pas encore très fixé. A mesure que l'on s'approche de la cellule, la différenciation du tissu nerveux s'atténue donc.

Voyons maintenant la dernière étape de transformation du tissu nerveux : l'*appareil nodal*.

La contexture des composants de cet appareil en fait un tissu s'apparentant à la fois au tissu nerveux et au musculaire, avec l'allure fonctionnelle nerveuse. On le trouve nettement isolable dans le cœur et le tube diges-

tif, et également — mais avec plus de difficulté — dans les bronches. Ce tissu est, comme nous l'avons dit, le dernier degré de la série, il vient immédiatement après les cellules de Cajal et forme la transmission entre le tissu nerveux, organe directeur et le tissu musculaire par exemple organe dirigé.

Le fait caractéristique de la physiologie des systèmes locaux, et je ne saurais trop y insister, est leur autonomie relative. Quant au mécanisme de leur marche, il est pour l'instant inconnu. L'explication de Dogiel, rapportée plus haut, semble devoir être rejetée. Tout ce que l'on sait c'est que certains corps, comme CO^2 et divers électrolytes excitent fortement ces systèmes. Remarquons que ces appareils nodaux, en particulier, règlent le tonus. Nous y reviendrons.

En résumé, ces systèmes assurent à eux seuls la vie propre à chaque organe. Quant à la vie en commun de l'ensemble, elle est assurée inconsciemment par les centres organiques. Les para-sympathiques régissent plus particulièrement les systèmes viscéraux locaux.

CHAPITRE IV

VUE D'ENSEMBLE DU SYSTÈME NEURO-GLANDULAIRE DE LA VIE ORGANO-VÉGÉTATIVE

La partie la plus ardue nous reste à décrire. Nous devons, à l'aide des données anatomiques et physiologiques que nous avons fait connaître, développer la signification de l'holosympathique dans l'organisme humain et montrer l'importance de son intervention fonctionnelle. Nous procéderons par étapes. Après avoir indiqué d'une façon générale comment se forment les réflexes de la vie organo-végétative, nous ferons une synthèse rapide de la physiologie de l'holo-sympathique, puis des para-sympathiques et des systèmes locaux. Nous pourrons alors, en toute connaissance de cause, établir un parallèle entre l'ortho-sympathique et le para-sympathique. Il ne nous restera plus, pour être complet dans notre synthèse générale, qu'à examiner les rapports des appareils nerveux avec les sécrétions et les excrétions.

A) Il nous est facile de prévoir par ce que nous savons déjà que les réflexes peuvent être de trois natures.

Les fibres commissurales reliant plusieurs ganglions, ou les fibres pré-ganglionnaires donnant des collatérales à plusieurs ganglions peuvent faire qu'un assez grand

nombre d'éléments post-ganglionnaires répondent à un appel afférent.

Ce réflexe d'association commissurale ne peut pas jouer avec les fibres pré-ganglionnaires qui traversent le ganglion sans s'y interrompre. Dans ce cas, le réflexe est stictement limité. Mais la moëlle remédie à cet état de choses et elle associe très largement à un segment soit d'autres segments de même système ou des para-sympathiques, soit des segments du système de la vie de relation.

Enfin on peut avoir une association humorale avec tout ou partie de ce système, par l'intermédiaire des produits de sécrétion des glandes, elles-mêmes sous la dépendances de l'holo-sympathique.

On comprend donc que toute excitation partie d'un point de la voie sensitive végétative peut retentir dans le même système et dans celui de la vie de relation.

B) *Orthosympathique*

Cette partie de l'holo-sympathique a une portée peut-être plus générale que celle des para-sympathiques. Son action sur le métabolisme général, la mydriase, l'exophtalmie, la tachycardie qu'il provoque; le contrôle qu'il exerce sur les sphincters et les vaisseaux sont bien des actions de la vie végétative. Son action est surtout prépondérante sur les muscles à fibres lisses. En somme, la caractéristique du Sympathique est l'étendue et la généralité de ses attributs. Il est présent dans chaque organe, dans chaque tissu. Son action s'exerce surtout, et c'est sa fonction principale, sur le métabolisme organique. On doit penser que ces modifications chimiques sont fonction des variations circulatoires et des modifications endocrinales, toutes deux sous le contrôle du Sympathique. Cet appareil a de ce fait une influence de

premier ordre sur la nutrition des tissus et cela est connu depuis plusieurs siècles. Brown-Séquart montre que si l'on sectionne le Sympathique, du côté opéré le tonus musculaire est augmenté, la graisse diminue et la peau change d'aspect. Arloing, Angelucci, Morat et Doyon reconnaissent les modifications de la peau et l'atrophie cellulaire. Le Sympathique contrôle donc également le métabolisme intra-cellulaire.

C) *Parasympathique*

Les parasympathiques ont une action plus limitée. Cela provient en grande partie du fait que le neurone se termine dans des ganglions pré-viscéraux d'où ne peuvent partir que de très courts neurones.

D'autre part, ils agissent sur des systèmes locaux partiellement autonomes. Leur action est sans retentissement étendu.

Les parasympathiques assurent à eux deux l'innervation du tube digestif en se rejoignant à la région iléo-colique. Le vague contrôle le système respiratoire et le pelvien le système vésical. Ceci est une autre preuve de l'analogie des deux systèmes et des raisons que l'on a de les grouper sous un seul nom. Ils ont en effet sous leur dépendance le tube digestif et ses dérivés embryologiques : le respiratoire et le vésical. Enfin, la partie associée à la troisième paire provoque la contraction de la pupille par action opposée à celle du Sympathique.

Le parasympathique crânien a, d'après Cannon une action de conservation des ressources de l'organisme. Il assure la sécrétion gastrique et la sécrétion salivaire normale. Il contrôle le tissu, les glandes et les muscles lisses du tube digestif et abaisse la fréquence des battements du cœur.

Le parasympathique pelvien a sous son contrôle la vessie, le rectum et le système érecteur des organes génitaux externes. Son excitabilité reconnaît surtout deux causes principales : une sensation de plénitude des organes qui se contractent et une forte émotion agissant sur le Sympathique : évacuations par peur; érection par pensée libidineuse. Son action est surtout évacuatrice.

D) *Parallèle entre les deux groupes.*

Il ressort de tout ce que nous avons déjà dit que l'ortho-sympathique est surtout un système végétatif, contrôlant la vie cellulaire et que les parasympathiques forment un système surtout organique. Bien entendu, cette distinction est d'ordre général et supporte de nombreuses exceptions.

Ces deux systèmes sont donc en opposition, en antagonisme dans la plupart de leurs effets. Le Sympathique dilate la pupille et accélère le cœur, le parasympathique rétrécit la pupile et ralentit le cœur. Le parasympathique fait contracter les muscles lisses du tube digestif pour faire avancer les matières; l'ortho-sympathique contracte les sphincters et inhibe toute la musculature, jouant par conséquent un rôle inverse à celui des parasympathiques. Et il en est ainsi partout. *Dans leur territoire commun, ces organes opposent leurs actions.*

Et cet antagonisme a été trouvé dans d'autres domaines. Brown-Séquart dit en effet : « Les glandes endocrines ayant un effet accélérateur sur le métabolisme, seraient contrôlées par le Sympathique; les glandes endocrines ayant une action retardante, coopèrent avec le parasympathique. » De même Falta classait les glandes selon leur action sur l'un ou l'autre système, action qui est constante et toujours de même sens pour le même système : les unes seraient *assimilatrices* en rapport avec

le parasympathique; les autres *dissimilatrices*, agissantes avec l'orthosympathique. Ce que Gaskel traduit en disant que l'action de l'orthosympathique est *catabolique*, c'est-à-dire de détruire les réserves et l'action du parasympathique *anabolique*, c'est-à-dire d'élaborer des réserves. Les premiers nerfs, les cataboliques, seraient plus particulièrement *excito-moteurs*, les seconds, ou anaboliques, plus particulièrement *inhibiteurs*.

Cette division en inhibiteurs et excito-moteurs est assez arbitraire car les notions actuelles sur l'inhibition sont loin d'être assurées. Beaucoup se demandent en effet, d'abord ce qu'est l'inhibition, ensuite s'il existe des nerfs inhibiteurs. Bayliss en donne la définition suivante : « Ce nom s'applique à n'importe quel processus par lequel une action en évolution est arrêtée par l'application d'une influence extérieure. » On voit que l'auteur a soin d'éliminer et de distraire des phénomènes d'inhibition l'arrêt de l'excitation provoqué par épuisement ou destruction. Il y a un point de vue plus spécial à envisager. Il faut, dans l'inhibition, distinguer un sens qui peut être positif ou négatif, en particulier dans la contraction musculaire.

Lorsque cette action a pour effet d'arrêter une contraction progressive d'un muscle qui obéit à un ordre de la vie de relation, il y a un phénomène d'arrêt positif. Si, au contraire, l'inhibition ne fait que relâcher le tonus physiologique et normal du muscle, il y a un phénomène de sens négatif.

Il semble d'ailleurs qu'il n'existe pas de nerfs particuliers inhibiteurs. Dans le système nerveux de relation en particulier, une seule fibre arrive à la cellule nerveuse. Il faut donc qu'elle transmette les influx des deux sens.

Il doit d'ailleurs en être de même dans la vie végétative. Et, pour affirmer le contraire, Gaskell est obligé d'imaginer une très ingénieuse, mais bien invraisemblable théorie. Il pense qu'une couche musculaire aurait disparu et que son action était antagoniste de celle existant maintenant.

On sait d'ailleurs qu'un nerf excito-moteur, excité de manière spéciale, peut devenir inhibiteur, c'est-à-dire qu'un même nerf, soumis à l'action de substances différentes, peut provoquer des effets contraires. Cette particularité est pour nous très importante. Nous allons fouiller un peu ces modalités. Nous y reviendrons d'ailleurs ultérieurement pour un cas particulier.

On admet aujourd'hui que la présence seule d'une substance chimique définie, suffit pour produire le phénomène si toutes les connexions nerveuses avec les centres sont détruites. On admet également, et la vaso-dilatation des vaisseaux du rein, leurs connexions centrales étant détruites, est démonstrative à cet égard, que l'inhibition dépend souvent d'actions chimiques locales qui peuvent être déclanchées par le système nerveux, mais dont la cause peut être autre. Cette constatation ne fait d'ailleurs qu'assombrir la question et empêche de donner une théorie générale de ces phénomènes. Cependant on a pensé que l'on pourrait peut-être voir une explication dans le fait que, suivant la perméabilité de la membrane synaptique à l'influx nerveux, on avait inhibition ou excitation. Or, quels sont les éléments qui peuvent faire varier la perméabilité de cette membrane? L'influx nerveux tout d'abord, mais aussi la présence à ce niveau de substances chimiques différentes. C'est de ce point de vue que Mac Donald part pour établir sa théorie. Il savait que la présence des corps électrolytiques était nécessaire pour que l'on voit varier les phénomènes élec-

triques des nerfs. Il a donc pensé que les phénomènes d'excitation et d'inhibition s'expliquent par les modifications des propriétés physiques de la membrane synaptique, et cette modification serait due aux colloïdes nerveux.

Ainsi donc ce sont des substances se produisant, soit localement, soit au loin, substances que Gaskell appelle des *métabolites* qui se trouvent à l'origine de l'inhibition. Il faut remarquer en outre que d'autres corps, tels que poison ou drogue, pourraient produire les mêmes effets.

Avec cette manière d'interpréter les faits, on peut aisément expliquer la vaso-dilatation des vaisseaux du rein en présence de l'urée, et le fait que la présence de métabolites nouveaux dans la sécrétion de la salive provoquent, par leur présence, la vaso-dilatation constatée. Enfin, le catabolisme, ou destructeur de réserves et excito-moteur, et l'anabolisme, assimilateur et inhibiteur de Gaskell, seraient plus facilement compréhensibles.

E) *Système nerveux, sécrétions et excrétions.*

Il nous reste à étudier l'influence du système nerveux de la vie végétative sur les sécrétions externes tout d'abord, puis sur les sécrétions internes.

Bayliss a fait de très intéressantes observations au sujet des rapports de ce système et de la sécrétion en général. Il pense que deux facteurs entrent en jeu. L'un consiste en la fabrication de nouveaux corps chimiques; l'autre est le passage de l'eau des tissus dans l'appareil sécréteur, cette eau entraînant les produits de sécrétion. Il semble que ces deux faits ne peuvent être déclanchés l'un sans l'autre. Une notion très importante à ce sujet est acquise : on démontre que l'excitation du vague produit dans le pancréas l'apparition de produits chimiques

nouveaux. L'influx nerveux a donc une influence sur les fonctions cellulaires. Mais cette action a-t-elle uniquement pour but de remplacer les substances éliminées, ou au contraire produit-elle surtout un remaniement des composés cellulaires? On pense que la seconde hypothèse est démontrée.

Bayliss explique de la façon suivante l'ensemble du phénomène. Pendant le repos, la cellule fabrique certains corps et ces corps sont modifiés par l'influx nerveux; mais cette production serait bien vite arrêtée par suite de l'accumulation qui sature le protoplasma cellulaire. Lorsque la glande commence à sécréter, un courant d'eau la traverse, — peut-être par suite d'une plus grande perméabilité de la cellule, — et ce courant d'eau entraîne les substances produites. A ce moment, l'équilibre chimique du milieu intérieur de la cellule est rompu. Celle-ci tend à le rétablir par une élaboration nouvelle et ainsi la sécrétion continue est assurée. Si cette théorie de Bayliss est exacte, la sécrétion ne serait pas directement sous l'action du système nerveux, mais serait au contraire commandée par l'équilibre chimique. Le système nerveux aurait uniquement pour fonction la transformation des substances normales fabriquées en corps chimiques spécifiques et propre à chaque glande.

Il faut également noter l'influence de l'état de la circulation sur la sécrétion : la vaso-constriction limite la sécrétion.

Et maintenant, voyons comment se comporte l'holosympathique vis-à-vis de quelques cas en particulier :

On doit envisager dans la sécrétion rénale deux sortes de substances : les substances éliminées sans *seuil d'élimination* et celles qui ont un *seuil*. Ambard, qui a beaucoup étudié la question, pense que les substances sans seuil sont sous la dépendance de la vaso-dilatation et leur

élimination varie comme elle; elles se trouvent par conséquent sous la dépendance des nerfs vaso-moteurs. Les substances avec seuil dépendent étroitement d'un système autonome local contrôlé lui-même par le système organique général.

Dans la sécrétion salivaire, nous retrouvons les mêmes phénomènes. L'excitation du parasympathique provoque une sécrétion moyenne de salive normale; une excitation de l'orthosympathique donne au contraire une salive différente chimiquement de la salive normale. Il y a modification histologique. On voit donc qu'à côté des variations de la sécrétion dues aux variations de l'afflux sanguin, il existe d'abord une influence directe de l'influx nerveux sur la cellule, puis un mécanisme physico-chimique, Et on peut ici, envisager le rôle probable des métabolites de Gaskell.

Il se pourrait que l'excitation nerveuse donne une impulsion électro-chimique qui provoquerait des modifications intra-cellulaires des colloïdes, modifications qui pourraient aboutir à une désintégration. Il y aurait donc déséquilibre physico-chimique entre le protoplasma et la membrane, et évacuation du contenu cellulaire.

Ainsi donc, l'influx nerveux considéré ici comme phénomène physico-chimique détermine, au niveau de la cellule, de nouveaux processus chimiques qui expliquent l'effet de cet influx.

Paulow a montré que la section du vague arrêtait toute sécrétion psychique des glandes digestives. Mais il y a plus, car même après isolement nerveux de l'estomac, l'introduction d'aliments provoque encore une sécrétion, mais très retardée. Ceci s'explique par le mécanisme suivant : L'introduction de substances définies dans l'estomac ou l'intestin provoque, par action directe, la

sécrétion d'un " *intermédiaire chimique* " déterminé qui, répandu dans tout l'organe, excite le système autonome local qui, à son tour, commande la sécrétion du suc digestif correspondant.

La sécrétion des glandes annexes et leur interrelation dépend également d'un mécanisme humoral et nerveux local.

Ainsi, jusqu'à présent nous avons trouvé comme cause de la sécrétion une influence vaso-motrice et nerveuse au rein, une influence d'ordre physico-chimique pour la salive; et une influence d'ordre chimique pour le tube digestif. Ces trois modalités sont exactement applicables aux sécrétions internes que nous allons étudier après avoir parlé de la sudation.

Ce phénomène se rencontre avec la vaso-dilatation dans le cas où il est secondaire : une sensation de chaleur; et avec la vaso-constriction, quand il est consécutif à une émotion : peur, etc. L'état du tonus des vaisseaux n'est donc pas nécessairement en cause. Luchsinger et Kahn ont d'ailleurs montré que l'intégrité des voies axo-périphériques était nécessaire pour sa production.

Il faut remarquer de plus que la sueur n'est pas un chimique spécifique, mais qu'elle varie beaucoup comme composition avec l'état pathologique du sujet. La glande sudoripare a donc surtout un rôle de filtre et l'action nerveuse, sur sa production, n'est qu'une action banale, une action habituelle réglant la plus ou moins grande perméabilité de la membrane cellulaire, et, où l'influx nerveux ne produit pas de phénomène physico-chimique particulier. Le rôle nerveux est tout autre, par suite de l'anatomie particulière de la glande qui est un tube enroulé, dont la paroi est tapissé de fibres lisses. L'excitation de l'orthosympathique provoque la contraction de ses fibres et par là même exprime la glande. Ceci expli-

que la diminution et le ratatinement des cellules glandulaires constatés au microscope après fonctionnement. Evidemment, comme ce phénomène est lié à une action de sécrétion, la vaso-dilatation créant un afflux de liquide, l'aide, mais sans être absolument nécessaire.

On ne connaît que peu de chose concernant les glandes sébacées et lacrymales.

L'action du système nerveux de la vie végétative sur les glandes à sécrétion interne n'est d'ailleurs guère mieux connue. Ici encore des systèmes locaux, sensibles aux influences chimiques, assurent la fonction de l'organe, même après section des communications centrales. Mais comme toujours, les centres nerveux sont les coordinateurs et régulateurs des fonctions.

On avait admis, à la suite de Muller et de Silher, que la production de la lymphe avait son origine dans la filtration de celle-ci depuis le sang. Mais on a montré depuis, et en particulier Heidenham, que peut-être les parois des capillaires produisaient eux-mêmes cette lymphe par sécrétion. Mais, de toute façon, le système nerveux intervient.

Son rôle est beaucoup plus net dans la sécrétion de la *thyroïde* et surtout de la *surrénale*.

Les fibres nerveuses afférentes à la thyroïde sont d'origine parasympathique et orthosympathique. Asher pense que la sécrétion est directement actionnée par les filets venant du laryngé; Shafer, Cannon, Fitz ont étudié la question et ils concluent à l'erreur d'Asher. Ils estiment que le vague n'a aucune influence sur la sécrétion thyroïdienne, et qu'au contraire l'excitation du Sympathique provoque des symptômes d'hyperthyroïdisme.

De très nombreux travaux montrent l'influence du système végétatif sur la surrénale. Jacobi et Biedl ont été les premiers à le signaler. Breyer confirme leurs expé-

riences et Asher, Elliott, Denis et Cannon concluent dans le même sens. L'action de l'influx nerveux paraît être double; il y aurait influence sécrétoire directe et contraction des tuniques musculaires lisses des veines contenues dans la surrénale. L'action directe s'explique avec beaucoup de vraisemblance dans le cas particulier, étant donnée la communauté d'origine des cellules sympathiques et des cellules chromaffines. Quant à l'action de contraction des tuniques veineuses, on sait que la tunique musculaire de ces vaisseaux est très développée dans la surrénale. Cette sécrétion apparaît au surplus comme étant discontinue. On peut penser, malgré les conclusions de Gley et de Quinquaud, que l'adrénaline a une action sur le métabolisme général, action en vérité encore assez mystérieuse et dont nous étudierons un cas.

Il est enfin un point qui, à ce propos, demande à être précisé ici, c'est l'action que peut avoir le Sympathique sur le métabolisme des sucres et la glycosurie. Quoique pathologique, cette fonction est si considérable de conséquences que sa place est indiquée dans l'étude générale de l'holosympathique.

On peut écrire avec Brown « qu'aucune théorie du diabète n'est satisfaisante, si elle ne fait pas état du système nerveux végétatif ». Nous savons depuis Claude Bernard qu'après une lésion du plancher du quatrième ventricule, du sucre apparaît dans les urines. Cette glycosurie se produit également par excitation du bout périphérique du grand splanchnique sectionné, ou par excitation du bout central du vague. Voilà donc la preuve de l'action nerveuse sur ce phénomène.

Mais cette action n'est pas la seule et on ne doit pas s'arrêter à l'explication qui met en cause la vaso-motricité. Gautrelet, Gatin, Biery ont remarqué qu'une heure après l'ablation des surrénales apparaissait une hyper-

glycémie et après cette ablation, la piqûre du quatrième ventricule est sans action. L'élément endocrinien est donc très net aussi et la théorie de Falta et Rudinger qui explique la glycosurie par une hyperadrénalinémie est plausible. Au reste H. Claude et Metzger ont montré que l'injection d'adrénaline provoque la glycosurie.

L'origine neuro-endocrinienne de la glycosurie est donc prouvée.

On sait d'autre part, après les travaux de Walkemann, Morel, Parisot, Lépine, Gauthier, que ce mécanisme neuro-endocrinien produit cette glycosurie en agissant sur le pouvoir glycoso-formatear du foie et aussi en détruisant les albuminoïdes et certaines graisses.

Enfin, avec Meissner et Denis, on a montré qu'en enlevant le pancréas, la glycosurie apparaissait également. Il semblerait donc que cet organe a un effet antagoniste à l'action neuro-surrénalienne, et on conçoit qu'un déséquilibre neuro-endocrinien du système pancréatico-sympathico-surrénalien, par déficience du pancréas ou hyperfonctionnement du sympathique-surrénalien puisse produire la glycosurie. L'étude de ce phénomène est extrêmement importante, car la glycosurie intervient dans une foule d'états pathologiques ou à la suite d'ingestion de nombreuses substances. Actuellement Marcel Labbé et ses élèves la poursuivre activement.

Telles sont, très rapidement résumées, les connaissances actuelles sur la morpho-physiologie des systèmes neuro-glandulaires de la vie végétative.

Il m'a semblé impossible d'aborder l'étude des syndrômes cliniques et de la sémiologie de ces organes sans avoir bien présent à l'esprit leur constitution et leurs caractères généraux. De plus, pour l'étude particuli.re et qui est notre but des rapports du tonus musculaire et du syndrôme asthme avec ces organes, il fallait connaître

et les syndrômes cliniques et leur sémiologie. Telle est la raison des pages qui précèdent, inévitablement un peu longues.

CHAPITRE V

PATHOLOGIE DES SYSTÈMES

§ I. — Syndrômes d'atteintes

Nous allons décrire les syndrômes-types et purs de tous éléments surajoutés.

Tout d'abord, essayons de bien définir ce qu'est l'état normal des tonus des systèmes, et comment les rapports de ces tonus peuvent varier. On sait que quand un organe ou un tissu reçoit une double innervation, c'est-à-dire des éléments nerveux venant des deux systèmes, l'excitation de l'un de ces systèmes, ou l'inhibition de l'autre donne le même effet local. Ce phénomène est dû à l'existence d'un tonus dans chaque système qui devient prédominant quand le tonus de l'antagoniste est déficient. L'exemple donné par la pupillle est frappant. L'excitation du Sympathique provoque de la *mydriase*, mais un tonus normal de ce système avec, au contraire, une hypovagotonie, donne également de la mydriase.

Et cet état de choses est bien schématisé par le graphique ci-dessous donné par Guillaume :

Sympathique	Parasympathique
Hypertonie.	Hypertonie
Hypotonie	Hypotonie

Donc, normalement, en un point choisi de l'orga-

nisme, l'action opposée des deux systèmes maintient l'équilibre.

On a appelé vagotonie ou parasympathicotonie l'équilibre normal habituel des systèmes paracympathiques et *sympaticotonie* l'état d'équilibre du Sympathique. Les syndrômes du système organo-végétatif se traduisent donc par une hyper ou hypotonie d'un des deux systèmes ou des deux systèmes à la fois. Ces dernières manières d'être se dénomment *hyper* ou *hyponeurotonie*. Ces symptômes sont un peu schématiques et si on veut en pousser un peu l'opposition, on est amené à donner comme différents des signes communs. Il y a donc lieu de n'avancer qu'avec prudence, et, quitte à paraître incomplet, de ne donner que des signes certains.

A) *Hypervagotonie.*

En général, les hypervagotoniques sont pâles et leurs téguments gardent l'empreinte blanche des pressions qu'on y exerce. Leurs mains sont moites et cyanosées. Ils ont de la bradycardie et de l'hypotension artérielle et les extrasystoles se présentent fréquemment chez eux. Ils transpirent au moindre effort, ont une hypersécrétion salivaire et chlorhydrique. Leur respiration est arythmique. Leur pupille est rétrécie. Ils peuvent ajouter à ces phénomènes une hypersécrétion nasale pharyngée et bronchique aboutissant au véritable catarrhe. Il faut ajouter du laryngo et broncho-spasme, une instabilité vésicale fréquente et parfois un relâchement des sphincters.

A ces signes plus constants, on peut ajouter d'autres signes importants. L'hypervagotonique a une réflectivité tendineuse et une réflectivité des muscles sous-cutanés constamment augmentées et je reviendrai sur ce fait. Un certain dermographisme se trouve, et qui peut présenter

deux types, soit raie blanche entre deux raies rouges, soit raie rouge intense et persistante. Ce dernier graphisme tiendrait à l'inaptitude artérielle aux rapides adaptations. L'éosinophilie est fréquente et nous reviendrons aussi sur ce point.

Les vagotoniques sont en général des déprimés se fatigant facilement. Leur caractère est triste et ils accusent des vertiges et de la somnolence. Ces malades ont souvent des vomissements et de la constipation par spasme du gros intestin.

Ces sujets hypervagotoniques sont d'une sensibilité inouïe à certaines substances. La pilocarpine, par exemple, substance excitante par excellence de cet organe, transforme un syndrôme fruste en un syndrôme intense avec exagération de tous les symptômes.

On a donc là un moyen de diagnostic. Le réflexe oculo-cardiaque est très exagéré et sa recherche est une source de renseignements à ne pas négliger. Nous ne nous apesantirons pas sur ces signes diagnostics. Ils trouveront leur place dans un chapitre ultérieur et nous aurons l'occasion d'y revenir longuement dans la quatrième partie de cet ouvrage.

Notons que l'hypervagotonie peut s'observer, soit pour le système entier, soit simplement pour l'une de ces parties, comme à nouveau le montre très bien Etienne Bernard.

Pour le système crânien, on a les signes précédemment décrits. — Pour la portion pelvienne, on observe des troubles génitaux, érections fréquentes, pertes séminales, éjaculation rapide chez l'homme; modification du système pileux chez la femme. — Les troubles coliques et urinaires dépendent de cette partie.

B) *Hypersympathicotonie :*

Le sujet est en général vultueux avec peau sèche. Le réflexe pilo-moteur est exagéré. La pupille est dilatée et l'œil saillant. Le réflexe oculo-cardiaque est nul ou inversé. L'activité est grande, le caractère irritable. Le sujet est maigre. Le rythme du cœur est rapide et la tension au-dessus de la normale. La sécrétion salivaire et naso-pharyngo-bronchique sont également exagérées. Digestion lente, mobilité gastro-intestinale diminuée, sphincter contracté. En général, la sécrétion endocrinienne est hypernormale, ce qui provoque de ce fait de nouveaux symptômes. La crise d'hypersympathicotonie est particulièrement dramatique.

Ces sujets, de même que les hypervagotoniques, sont très sensibles à certaines substances hypersympathicotoniques et en particulier à l'adrénaline qui exagère tous les symptômes.

C) *Hyperneurotonie :*

Ce syndrôme, que Eppinger et Hess ont les premiers décrit, est fait d'un mélange des symptômes propres au tonus des deux systèmes, avec neutralisation des effets dans les territoires d'innervation commune.

En général, ce sont des malades encore jeunes qui demandent conseil pour des troubles généraux et les malaises qui les inquiètent. Leur interrogatoire provoque des changements de coloration de la face qui gêne parfois le sujet. Ces individus transpirent facilement par places et ont les mains à paumes épaisses, froides et cyanosées. Une émotion provoque une sudation de la face. Les yeux sont brillants et la fente palpébrale est élargie.

On trouve souvent à l'examen les formations hyper-

sympathiques hypertrophiées. L'acné est fréquent. L'acuité visuelle est diminuée et le signe de Guefe, ou défaut de synchronisme entre l'élévation de la paupière et de l'œil est fréquent. Les vomissements de déglutition sont renouvelés et provoqués par l'exagération de la sécrétion salivaire. La sensibilité du pharynx est très diminuée, fait sur lequel nous reviendrons. Les carotides sont le siège de très forts battements. Il y a gêne respiratoire. Le rythme du cœur est sujet à de grandes variations. Il y a souvent sensation de barre précordiale. Le malade se plaint d'aigreur et de pyrosis et d'un état de constipation. Les urines sont peu abondantes et nuageuses, les mictions rapprochées. L'hyperneurotonique est sujet à des érections fréquentes, suivies d'éjaculations rapides. Le réflexe oculo-cardiaque est positif et même à la simple irritation nasale. L'injection de substances variées.: atropine, pilocarpine, provoquent des troubles variant avec leur action propre. Parfois une injection d'atropine déclanche une crise d'hyperneurotonie, avec spasme du pylore, angine précordiale, crises asthmatiformes, diarrhée, salivation, etc.

Ce sujet a donc une exagération des phénomènes normaux du domaine de chaque système. Il y a dans cet état différents degrés que Guillaume groupe et appelle : « l'état neurotonique tempérament » et « l'état neurotonique maladie ».

D) *Hyponeurotonie :*

Se traduit surtout par un état de dépression générale et des symptômes inverses des précédents.

La vie végétative est atone, les échanges sont diminués, la température abaissée; tous les réflexes sont lents. Ici, il y a peu de signes positifs; ce qui domine, c'est l'extrême diminution de la vitalité.

E) *Causes de ces syndrômes :*

Que faut-il penser du rôle que ces syndrômes joueront dans la pathologie? Sont-ils causes? Sont-ils effets?

,Il faut d'abord remarquer qu'il existe des états aigus et des états chroniques. Peut-être les premiers ne sont-ils que l'exagération brusque d'un état latent existant déjà, ou bien le développement sur une modalité constitutionnelle appropriée, du syndrôme. On peut, il est vrai, trouver la cause de cette crise : soit choc traumatique ou psychique, soit choc colloïdoclassique, soit intoxication, etc.

C'est surtout dans les états chroniques que notre question première se pose. Il y a des faits d'espèces. Quelquefois, le syndrôme nerveux est primitif, par exemple dans les troubles digestifs émotifs; le plus souvent, ces syndrômes sont provoqués par deux catégories de causes différentes : par une irritation en un point de l'organisme provoquant une hypertonie réflexe; ou par une modification de l'aptitude fonctionnelle du système, due souvent à la présence de substances agissant sur lui dans un sens ou dans l'autre. Une troisième catégorie de causes qui participent d'ailleurs de la seconde peut être cherchée dans une endocrinopathie, soit par présence de sécrétions agissantes, soit par absence de sécrétions nécessaires à l'entretien de ce tonus. Il y aurait lieu enfin de chercher une cause de perturbation des tonus dans les états humoraux; nous reviendrons dans la partie où nous parlerons de l'asthme sur ce point très important.

En résumé, les dystonies peuvent donc être dues :

A une cause psychique;

A une cause réflexe, à une épine irritative située :

a) Dans l'appareil lésé fonctionnellement;

b) Dans une autre partie de l'organisme.

A une des causes liées aux variations du milieu intérieur : endocrinopathie, intoxication, chocs humoraux, etc. La dystonie est donc : ou un signe ou une cause. Dans les deux cas, elle mérite d'être connue et traitée.

F) *Relations pathologiques générales :*

Maintenant que nous avons, d'une façon générale, indiqué les diverses manières d'être de ces systèmes à l'état normal et à l'état pathologique, étudions leurs réactions vis-à-vis des grands processus.

Dans toutes les infections, on voit apparaître des réactions de l'holosympathique : la fièvre, la sueur, les variations du rythme cardiaque, la dypsnée, ne sont en effet que des éléments de syndrôme, et ceci s'explique : soit par le fait que certains toxiques se fixent électivement sur le système nerveux; soit par un trouble endocrinien commandant le sympôme signalé. Et, dans la généralité, la même maladie donnera toujours le même syndrôme végétatif avec des variations d'intensité qui dépendront du tempérament du malade.

Ce que je viens de dire s'applique très exactement aux intoxications, soit exogènes, soit endogènes et leur action sur le système nerveux peut être mixte.

L'holosympathique est également influencé par les affections nerveuses. Dans le cas d'atteinte des centres nerveux axiaux : sclérose, myélite, etc., on peut penser qu'il y a lésion anatomique des centres organo-végétatifs. Mais ces cas sont peu nets pratiquement, car les symptômes de la vie de relation dominent la scène. Dans les psychoses au contraire, on trouve fréquemment des

syndrômes végétatifs. Ceux-ci peuvent être produits, soit par lésions anatomiques des centres provoquées par un influx nerveux perturbé provenant d'autres centres, soit par un trouble endocrinien. Peut-être y a-t-il d'autres causes inconnues.

On peut se douter, d'après ce que nous avons déjà dit, que les rapports de l'holosympathique avec le système endocrinien doivent être très étroits et réciproques. On connaît d'ailleurs surtout la manière dont les syndrômes dysendocriniens agissent sur le Sympathique, c'est-à-dire l'influence endocrino-sympathique.

Au cours des syndrômes dysendocriniens, les symptômes holosympathiques sont immédiats : tachycardie, troubles vaso-moteurs, exophtalmie, symptômes oculaires respiratoires, tremblement de la maladie de Basedow. Le rôle de la glande est prouvé par la chronologie des faits d'abord, ensuite par la possibilité de reproduire les mêmes symptômes par l'ingestion de doses massives d'extraits thyroïdiens. On retrouve la même analogie dans la maladie d'Addison; le rapport de causalité est plus difficile à prouver pour les autres glandes. L'holosympathique est parfois inhibé au lieu d'être excité.

Perrin et Nams pensent que dans certains cas de syndrômes dystrophiques ou vaso-moteurs, les symptômes nettement holosympathiques peuvent également avoir comm étiologie un fonctionnement endocrinien anormal, hypophysaire souvent, mais d'origine différente possible.

Certaines psychoses et psychonévroses, telles que l'épilepsie, par exemple, nous donnent une preuve d'association endocrino-sympathique. On pourrait croire que le trouble endocrinien, fréquemment observé dans l'épilepsie en particulier, agit sur le système nerveux central sans que le sympathique ait à intervenir. Cependant

des récents travaux de Laignel-Lavastine, Pagniez, Santenoise, Tinel, permettent une nouvelle théorie où le mécanisme vagotonique intervient. Les auteurs ont montré que le choc hémoclasique se trouve dans chaque paroxysme; or, ce choc paraît dû à une hypervagotonie. Ce tonue du vague dépend lui-même des glandes endocrines. On démontre ainsi l'influence endocrino-végétative dans l'épilepsie. Nous en reparlerons.

On pense pouvoir attribuer à des troubles du même système certaines dermatoses telles que : icthiose, psoriasis, alopécie, mais cela n'est pas démontré.

D'autre part, et ceci est important, et nous y reviendrons, on admet le rôle considérable que certains auteurs ont fait jouer au vago-sympathique dans les syndrômes colloïdoclassiques.

On retrouve l'influence des glandes endocrines sur le sympathique dans le résultat de la cure de certaines stations thermales.

Guillaume pense : « que la vagotonie peut très probablement être le composant chimique de la constitution anatomique lymphatique ».

Il est d'autre part utile de savoir que l'état du tonus des organes végétatifs varie, et suivant l'âge : le jeune étant plus hypertonique que le vieillard, et suivant les conditions de vie et l'heure de la journée. Sa vie génitale influe beaucoup sur ce tonus, la période de digestion, le sommeil également.

Ces syndrômes, étudiés en eux-mêmes, il nous reste à voir comment ils se combinent avec les états pathologiques, et donnent ainsi des syndrômes cliniques.

§ II. — Syndrômes cliniques participant de l'holosympathique

Les symptômes d'origine végétative, communs à beaucoup d'états pathologiques : malaise, irritabilité, troubles de la température, digestifs ou cardiaques, modification du poids, montrent la place que les systèmes végétatifs peuvent prendre dans tous ces états. Il en est de même pour certains états physiologiques.

Le sommeil est une hypervagotonie très nette avec ralentissement du cœur et de la respiration, tendance à la sueur et aux érections, diminution de la température. Aussi est-ce pour cela que l'on voit souvent les coliques utérines ou intestinales et les crises d'asthme commencer pendant le sommeil. Nous en reparlerons.

Pendant la grossesse, il y a une hyperneurotonie constante, ainsi que pendant la digestion.

L'émotion est une neurotonie et tous ses symptômes sont des symptômes neurotoniques. Cannon pense que l'émotion est une hypersympathicotonie et de la Paz montre que le sang prélevé chez un sujet en état de peur et injecté, a les mêmes effets que l'injection d'adrénaline. La sécrétion adrénalinique est donc augmentée dans les grandes émotions. Gloan et Austin ont confirmé cette manière de voir. Cannon a même trouvé de la glycosurie, de la glycémie et des modifications des phénomènes de fatigue musculaire. Le mécanisme serait le suivant : le centre psychique agirait sur le sympathique, lequel produirait une hypersécrétion adrénalinique. A son tour, ce produit agit sur le sympathique et produit l'hypersympathiconie. Il y a un cercle vicieux. Cette conception, déjà énoncée, est très importante et permet de compren-

dre les cas de diabète émotionnel et l'état de sympathicotonie de certains aliénés.

Nos maîtres Euzière et Margarot ont étudié les psychoses d'angoisses et les états anxieux et ont conclu : « 1° que l'hyperthonie du sympathique est fréquente dans les états anxieux; 2° qu'elle est en rapport direct avec le degré de l'anxiété présentée par les malades; 3° que dans les états anxieux eux-mêmes elle se rattache plus étroitement encore à l'élément physique de l'anxiété, c'est-à-dire à l'angoisse. Celle-ci a donc un substratum physiologique constant qui n'est autre qu'une prépondérance du sympathique dans le fonctionnement des organes de la vie de nutrition ».

On peut donc dire que l'émotion est une réaction de tout l'organisme tendant à un but de défense. Le parasympathique, système d'épargne anabolique, est prédominant à l'état normal; une émotion survient et provoque l'hypersympathicotonie. Celle-ci, catabolique, permet la mise en jeu de réserves qui soutiennent l'organisme et lui permettent de ne pas être trop atteint par le choc psychique.

Les états commotionnels ou de chocs sont si voisins des états émotionnels qu'on peut penser à priori que ces états participent également de l'holosympathique. En effet, dans les états commotionnels, qu'ils soient d'origine nerveuse ou d'origine traumatique avec destruction tissulaire, on note le plus souvent avec la conservation de l'intelligence et de la réflectivité, une diminution considérable de la puissance vitale. L'holosympathique est atteint à un tel degré qu'on ne peut dire laquelle de ses parties a le plus souffert. Les symptômes montrent en général une hyperneurotonie très marquée. Le professeur Quenu a montré la part que la toxhémie prenait dans le choc traumatique. Le métabolisme normal est

dévié et arrêté. Et cela est également vrai pour le choc émotionnel dans lequel peuvent aussi se former des produits toxiques. On peut donc penser que le choc est dû à une intoxication des centres vitaux. Et même les rapports du choc et des phénomènes d'hémoclasie, sur lesquels nous reviendrons, n'infirment en rien cette hypothèse. La cause du choc aurait un premier effet sur le milieu intérieur et les modifications de ce milieu ainsi provoquées détermineraient les troubles de l'holosympathique.

D'autre part, tous les symptômes de crises toxiques, survenant à la suite d'injections médicamenteuses, sont des symptômes organo-végétatifs et plus particulièrement de parasympathicotonie.

Enfin, on a constaté que les traitements par l'adrénaline amènent une amélioration des symptômes. Il s'agit donc peut-être d'une hyposympathicotonie permettant au syndrôme parasympathique d'apparaître. On trouve d'ailleurs tous les petits signes d'insuffisance surrénalienne.

Les faits de réaction d'intolérance se rapportent au grand phénomène biologique dit : crise hémoclasique. Cette crise est, d'après Widal, l'ensemble des modifications de l'équilibre colloïdal du milieu intérieur, créé par ingestion de substances hétérogènes. A la suite des travaux récents de Pagniez, Pasteur-Vallery-Radot, Lermoyez, Hutinel, Garrelon, Tinel, Santenoise, on peut envisager l'intervention de ces phénomènes dans bon nombre de maladies infectieuses ou de névrose d'anaphylaxie. Les Américains insistent sur ce fait que l'anaphylaxie a son terrain d'élection dans un organisme en vagotonie. L'asthme et le rhume des foins entreraient dans ce cadre. Nous y reviendrons.

Enfin, parmi les syndrômes réflexes, nous savons déjà qu'un appel sensitif violent provoque une vagotonie et

modère une sympathicotonie. Le mal de mer, de nature organo-végétative, est probablement orthosympathique et n'est pas encore définitivement classé.

On voit donc les caractères que prennent les systèmes organo-végétatifs dans la pathologie. Et nous pouvons conclure avec Guillaume : « Les états de neurotonie peuvent se présenter en clinique sous la forme de syndrômes isolés et être au premier plan.

2° Ils peuvent être décelés comme syndrômes de second plan dans des affections locales ou générales.

3° Lorsqu'il existe une neurotonie constitutionnelle, et le cas est fréquent, l'existence de cette neurotonie modifie toujours considérablement le tableau clinique d'une affection intercurrente à cet état. »

On conçoit que ces données, appliquées à la clinique, soient importantes.

CHAPITRE VI

ROLE DES DEUX SYSTÈMES NERVEUX DANS LA PATHOLOGIE

Nous avons vu, au cours de notre exposé anatomique, les relations étroites qui existent entre les centres de la vie de relation et les centres de la vie végétative ainsi qu'entre certaines de leurs voies; il doit donc y avoir des relations pathologiques entre ces deux systèmes.

Ainsi, dans les affections viscérales, l'excitation normale provoque le réflexe végétatif et l'excitation intense provoque l'apparition de phénomènes de la vie animale. Donc, une certaine intensité d'excitation de nature déterminée impressionne la sensibilité générale et peut donner des névralgies réflexes aux affections viscérales; les exemples sont connus : douleurs lombaires des affections utérines, douleurs en broche de l'ulcère gastrique, etc... Ces douleurs réflexes sont toujours situées dans le domaine anatomique qui correspond au segment médullaire dont dépend le viscère en cause et, d'autre part, l'aspect de la douleur varie avec le caractère de la cause. En général il est spontané, et si l'excitation est intense il s'ajoute une hyperesthésie cutanée. Le plus souvent cette douleur réflexe est unilatérale et Head démontre que quand une lésion d'un organe est assez forte pour provoquer une douleur réflexe irradiée à un autre organe

quel qu'il soit, s'il reçoit son innervation sensitive du même segment métamérique, il devient hypersensible.

En plus de la douleur, la lésion viscérale peut aussi provoquer des réactions motrices. On a alors de la contraction musculaire ou des phénomènes vaso-moteurs. Les troubles trophiques peuvent avoir le même mécanisme. Une excitation viscérale se produisant, il apparaît dans l'innervation du métamère correspondant des phénomènes moteurs réflexes tels que ; troubles vaso-moteurs, troubles secrétoires, et si l'excitation est durable, ces troubles peuvent provoquer des modifications tissulaires. D'autres fois, et très fréquemment, le réflexe au cours d'état pathologique, au lieu d'être localisé au segment nerveux, se généralise, soit par influence de plusieurs autres, soit par interconnection.

Signes et méthodes d'examen.

L'interrogatoire clinique de l'holosympathique est très complexe, et cela pour plusieurs raisons. Tout d'abord, l'étroite relation des deux systèmes nerveux de la vie animale et organique par leur centre nerveux et leur voie centripète ; ensuite, le milieu intérieur qui est influencé par ce système les influence à leur tour et il faudra constamment tenir compte des actions réciproques.

Je me bornerai, dans ce paragraphe, à décrire tous les moyens d'investigation sans discuter leur valeur. Je me réserve de compléter cette étude et de donner les réactions pharmacologiques de ces systèmes au cours de la partie de ce travail où j'exposerai les techniques que j'ai adoptées pour mes expériences personnelles. Ce présent chapitre sera donc une simple revue documentaire et abrégée faite sans esprit critique. Je donnerai plus loin un tableau clinique, groupant les symptômes qui,

observés, orientent les recherches vers ces deux systèmes; je ne m'arrête donc pas sur ces signes.

Il faut rappeler ici les symptômes qui traduisent soit l'excitation de l'orthosympathique, soit la paralysie de ce même système. Dans le premier cas, on observe l'hyperparasympathicotonie avec exophtalmie, mydriase, vaso-constriction, érection des poils, secrétion de salive visqueuse, troubles hépathiques, intestinaux, cardiaques, troubles urinaires et génitaux; dans le cas de paralysie, nous avons surtout l'énophtalmie, le faux ptosis, le myosis, la vaso-dilatation, le réflexe cilio-spinal ou dilatation de la pupille par piqûres d'un côté du cou, les réflexes conjonctivaux à la cocaïne, les troubles de métabolisme général avec amaigrissement. Claude Bernard et Brown-Sequart donnaient, comme signe important de la paralysie de ce système, « une augmentation d'énergie des propriétés vitales des muscles et des nerfs moteurs sensitifs » se traduisant par une hypertonicité. Nous y reviendrons. Un point également important est le métabolisme. Tout symptôme d'anabolisme, c'est-à-dire d'accroissement des réserves, est un signe d'hypervagotonie et, inversement, tout symptôme de catabolisme avec utilisation des réserves doit faire penser à l'orthosympathique. On doit classer de même, comme signe d'hypervagotonie, le relâchement des sphincters et la sensibilité stomacale.

A. — *Exploration physique.*

Avant toute chose, il faut étudier les réflexes pupillaires, la pression artérielle, la vaso-motricité cutanée. Ces recherches font partie de la clinique générale; nous n'insisterons pas.

Le réflexe cculo-cardiaque, que nous désignerons désormais par l'abréviation R. O. C., est dû aux recherches

de Dagnini et Aschner. Il est spécifique et important. Ses modalités sont diverses : brachycardie légère ou intense, réponse nulle ou inversée, c'est-à-dire avec tachycardie; et chacune de ces réponses s'explique par l'état de l'holosympathique. D'autres réflexes vago-sympathiques sont connus, mais de moindre importance : réflexe cutanéo-gastrique de Percy-Mitchell, réflexe cutanéo-respiratoire d'Abrami, réflexe cilio-spinal.

Langley a étudié un autre réflexe, le pilo-moteur : l'érection des poils provoquée par les muscles lisses, " erectores pilorum ", reconnaît comme cause : soit une émotion intense, soit une excitation sensorielle. Doischewsky a même décrit un appareil pour mesurer la sensibilité pilaire qui provient de ces phénomènes. André Thomas a étudié le réflexe pilo-moteur dans les lésions médullaires. Schiff fit une expérience sur les chats. Tschoudmisky a apporté des faits cliniques, et on pense maintenant que l'hyperexcitabilité orthosympathique entraîne une hyperreflexivité pilaire; celle-ci est donc témoin de la sensibilité du sympathique. Henrig a décrit un phénomène qui a gardé son nom : chez les sujets hypervagotoniques, l'inspiration provoque une augmentation de la fréquence du pouls et une diminution de la tension; l'expiration, l'inverse.

B. — *Exploration pharmacodynamique.*

Chez les sujets dont le système est en hypertonie, l'injection d'une dose minime d'une substance hypertonique de ce système rendra apparent un état latent et il faudra une dose beaucoup plus forte de la substance antagoniste pour inverser les phénomènes : « Les deux caractères d'hypersensibilité à l'action des substances de même sens que l'état en évolution et d'hyperrésistance à l'action de substances de sens inverses, résument toutes

les règles particulières des méthodes pharmacologiques d'exploration des systèmes », dit Guillaume.

Dans les recherches pharmacologiques, on se sert en général de trois substances. L'*atropine*, hypovagotonique et la *pilocarpine*, hypervagotonique, qui — chez un hypertonique — à dose minime, aura des effets intenses; chez ce même sujet, il faudra une forte dose d'atropine pour provoquer un syndrôme d'hypersympathicotonie. Enfin, l'*adrénaline* à très petite dose provoque de violents symptômes chez un sujet sympathique. Par contre, chez les vagotoniques, il faudra donner une dose importante de ce corps pour provoquer les mêmes symptômes.

Deux méthodes s'offrent à nous : l'exploration par injection hypodermique et l'exploration par instillation oculaire.

L'*adrénaline* s'emploie à la dose de 0,001 à 0,005 gr. (Petren, Bauer). L'*atropine* à la dose de 0.005 (Eppinger et Hess). Toutes ces doses sont données pour un sujet de poids normal de 70 kgrs. Nous reviendrons sur le détail de ces opérations.

On se sert surtout de l'adrénaline pour l'exploration oculaire. Deux ou trois gouttes de la solution au 1/000 produisent, chez un sujet normal, une constriction pupillaire, et une dilation au contraire chez un sujet hypersympathiconique. Ce phénomène s'appelle *Test de Loevi*, ou mydriase adrénalinique. Le même phénomène a lieu avec la cocaïne. Avec l'atropine ou la pilocarpine, on réalise l'épreuve inverse.

c) *Exploration chimique.* — Les systèmes végétatifs sont les régulateurs du métabolisme. En étudiant les modalités de ce métabolisme, on peut donc se rendre compte de l'état des tonus.

Naunyn a montré que la tolérance à 100 grammes de

glucose peut être considérée comme la limite normale, à jeun. On fera donc absorber différentes quantités de glucose et on le recherchera dans les urines. Le sujet normal tolère cette dose. L'hypervagotonique admet des doses supérieures; l'hypersympathicotonique n'en tolère que des doses beaucoup moindres que l'on recherche également.

La tolérance normale aux graisses est de 125 grammes par jour. On emploie le beurre et on analyse les selles : une élimination excessive est un signe d'hypersympathicotonie. Une tolérance augmentée est un signe d'hypervagotonie.

Enfin il faudra étudier le métabolisme basal et la formule sanguine pour avoir des recherches complètes.

Nous avons donc successivement interrogé les téguments, les fonctions viscérales et enfin les fonctions métaboliques.

La revue des idées, généralement admises aujourd'hui dans tous les domaines organo-végétatifs, est terminée. Nous avons élagué tout ce qui n'était pas strictement nécessaire.

Nous allons maintenant essayer de dégager de cet ensemble les données plus spécifiquement destinées à étayer nos recherches et dont la connaisance a guidé notre esprit dans nos expériences.

CHAPITRE VII

RÉFLEXIONS

Au cours de cette étude morpho-physiologique, j'ai indiqué chaque fois que l'occasion s'en présentait les relations qui existent entre ces systèmes et les divers états pathologiques, mais sans indiquer le rôle général de ces organes et l'idée définitive qu'il fallait en avoir.

Une notion qu'il faut particulièrement bien connaître est la classification des manières d'être des parties de l'holosympathique. J'ai déjà donné cette conception, mais sans entrer dans le détail. Les divers auteurs qui ont surtout permis de retirer des travaux antérieurs une désignation actuellement définitive de ces syndromes, je veux parler surtout de Daniélopolu, Guillaume et Laignel-Lavastine, ont proposé des classifications pouvant facilement se superposer. Guillaume, en 1921, reconnaît théoriquement, comme états différents des tonus, des systèmes sympathiques : l'hyperneurotonie, ou l'hypertonie coexistante du parasympathique et du sympathique vrai; l'hypersympathicotonie et l'hyperparasympathicotonie où chacun de ces systèmes prévaut dans la symptomatologie clinique.

L'hyposympathicotonie, l'hypoparasympathicotonie, où chacun de ces systèmes sont defficients.

Cliniquement, il constate que les symptômes d'hypoparasympathicotonie et d'hyposympathicotonie se distinguent mal des états provenant de l'hypertonie des

systèmes antagonistes et il ne conserve que l'hyperparasympathicotonie, l'hypersympathicotonie et l'état de neurotonie.

Denielopolu, en 1923, distingue : 1° un état d'hypertonie végétative avec sympathicotonie, vagotonie ou emphotonie, c'est-à-dire l'hyperneurotonie de Guillaume; 2° un état d'hypotonie végétative, hyposympathicotonie, hypovagotonie ou hypoamphotonie, équivalent à l'hyponeurotonie de Guillaume. L'analogie des deux classifications est frappante.

Laignel-Lavastine qui appelle, comme nous l'avons déjà dit, le Sympathique en entier holosympathique et le Sympathique vrai : orthosympathique, distingue à son tour un hyperparasympathicotonique, une hyperorthosympathicotonie et une hyperholosympathicotonie, ou hyperneurotonie de Guillaume.

C'est en nous aidant de cette classification que nous allons signaler quelques relations plus particulières du Sympathique avec la pathologie; mais auparavant, il faut bien remrquer que cette dénomination ne saurait être trop rigide. Un sujet, en réalité, n'a pas une constitution proprement vagotonique ou sympathicotonique, mais il peut être atteint d'une hypersensibilité de l'holosympathique, hypersensibilité qui provoque un trouble dans chacune des parties de cet organe; un déséquilibre qui fait que, suivant le moment et les causes agissantes, le sujet est vagotonique ou sympathicotonique : « Si l'hyperexcitabilité du parasympathique peut être isolée, écrit Laignel-Lavastine, il n'en est pas de même de l'hyperexcitabilité du grand Sympathique dont l'expression coexiste en général avec des signes de vagotonie, tant il est vrai qu'en pratique on ne peut pas dans beaucoup de cas séparer les deux syndrômes vagotoniques et sympathicotoniques, car ils coexistent. La plupart des sym-

pathiques, avant d'être des vagotoniques, sont des déséquilibrés du Sympathique dont la dyssympathie se caractérise par des états d'hypervagotonie ou d'hypovagotonie et d'hyposympathicotonie ou d'hypersympathicotonie générale ou locale, se succédant ou coexistant », et il ajoute : « La vagotonie est une pure hypothèse basée sur des données non prouvées ».

Cette conception est primordiale, aussi allons-nous l'approfondir et nous rendre compte s'il faut l'accepter intégralement. Elle explique comment un même sujet peut réagir simultanément à deux substances antagonistes.

Et Laignel-Lavastine explique ce pouvoir antagoniste des terminaisons sympathique et parasympathique par leur irritabilité clinique relativement élective, sans faire intervenir des nerfs antagonistes anatomiquement distincts.

Spadolini prétend, lui aussi, que chaque système, suivant son excitation, peut exercer l'action contraire qu'il exerçait auparavant. Doyen avait montré que l'action du vague s'exerçait sous l'influence de la pilocarpine.

Ces auteurs soutenaient donc qu'à des excitations de caractères différents correspondent des effets différents produits par chaque partie de l'holosympathique.

Danielopolu partage l'idée maîtresse de Spadolini, c'est-à-dire que les phénomènes d'excitation et l'inhibition ne sont pas sous la dépendance de fibres d'origines différentes. C'est aussi l'opinion de Camus et de Bard qui écrit : « Il n'y a pas, à proprement parler, de centres excitateurs et de centres inhibiteurs, mais simplement des centres antagonistes qui exercent tour à tour la fonction inhibitrice ou excitatrice suivant la phase du cycle qui est en jeu à chaque moment dans l'exercice de leur fonction ». Il semblerait donc, suivant cette théorie,

que jamais on ne pourra dire à l'avance si les filets cardiaques du vague seront accélérateurs ou inhibiteurs, puisque cette action doit varier suivant le sens et l'excitation.

Il y a une exagération et cette lutte contre la conception d'Eppinger et Hess s'est considérablement ralentie. Je ne veux pas ici citer tous les travaux parus, qu'il me suffise de montrer comment un des auteurs qui ont le plus étudié la question l'a envisagée au cours de ses travaux successifs. Danielopolu et Carniol écrivent en 1921 : « Nous devons admettre l'idée de la vagotonie et de la sympathicotonie locale modifiant dans un sens ou dans l'autre l'équilibre des deux systèmes antagonistes. Beaucoup de cas que nous appelons communément sympathicotonie et vagotonie répondent en réalité à un état d'hypertonie de tout le système végétatif qui prédomine. dans un organe sur le Sympathique, et dans un autre sur le parasympathique. » On voit la marche qu'a suivie la pensée de l'auteur au cours de ses travaux alors surtout que dans une publication antérieure il écrivait : « Les phénomène antagonistes d'excitation et d'arrêt ne sont pas régis par des fibres de différente nature ».

En 1923, il pensait que le muscle strié : « possède une innervation végétative double, des terminaisons parasympathiques augmentant le tonus, des terminaisons sympathiques le diminuant » et que : « Tout comme le tube digestif et contrairement à ce qui se passe dans l'appareil cardio-vasculaire, c'est le parasympathique qui régit la tonicité, tandis que le Sympathique a une action inhibitrice ». Ici, l'auteur ne dit plus que suivant le caractère ou la qualité de l'excitation pour un même appareil l'effet produit peut changer de sens; il pense seulement qu'une même substance chimique peut produire deux effets différents, peut agir soit sur le Sympa-

thique, soit sur le parasympathique, suivant le tonus de ces nerfs. « Ainsi, nous voyons l'adrénaline produisant des effets sympathicotropes quand l'hypertonie n'est pas très accentuée, stimulant le parasympathique quand ce dernier nerf est très excité, soit naturellement, soit artificiellement, par l'ésérine ».

Il ne s'agit plus maintenant d'une double fonction antagoniste pour chacun des systèmes et possible suivant l'excitation. Chaque système en définitive garde, pour Danielopolu, son action propre; par exemple, excitante du tonus musculaire pour le parasympathique, inhibitrice pour le sympathique. Mais ces nerfs peuvent être sensibles suivant leur état à une même substance qui, de ce fait, n'a plus qu'une électivité relative.

Partant de ces données sur les différentes modalités d'action de l'holosympathique, nous avons pensé à rechercher qu elles pouvaient être, en pathologie, les variations de l'état du tonus des parties de l'holosympathique dans les différentes affections troublant l'état du tonus musculaire.

Et, en particulier, nous avons recherché à nouveau s'il y avait parallélisme entre l'état de ce tonus musculaire et les variations du métabolisme de la créatine. Ce parallélisme a été derechef vérifié, de même que l'identité de sens des variations du tonus des constituants de l'holosympathique et du tonus musculaire. Et nous avons pensé qu'il y avait, dans la recherche systématique de ce corps : *la créatine*, un moyen nouveau et rigoureux de vérifier à chaque instant l'état du tonus des parties de l'holosympathique.

Cette proposition étant démontrée, il nous a paru utile de l'appliquer à un cas de la pathologie sur lequel on discute éperdument et qui nous intéresse tout particulièrement : j'ai nommé l'*Asthme*. Grâce à ce test nou-

veau, je pourrai donc essayer de définir la condition pathogénique de l'asthme qui se trouve être l'hyperparasympathicotonie; j'irai ainsi rejoindre la théorie soutenue par Tinel, Carrelon, Santenoise de l'état hypervagotonique nécessaire à la production d'hémoclasie digestive, de choc hémoclasique et coloïdoclasique; et de Widal et ses élèves : asthme, syndrôme d'anaphylaxie, de choc colloïdoclasique. La concordance réciproque de ces hypothèses ne fera que les vérifier l'une et l'autre et les rendre indiscutables.

Voyons donc, avant de passer au tonus musculaire, ce que l'on a l'habitude de décrire comme relation entre les phénomènes humoraux et l'état de l'holosympathique.

Ces phénomènes humoraux peuvent être répartis en trois groupes :

1° Les intoxications et infections chimiques;

2° Les andocrinopathies;

3° Les modifications de l'équilibre colloïdal.

Comme type de syndrôme vagosympathique dû à l'action étrangère, il y a évidemment l'effet des substances pharmacodynamiques électives. Nous y reviendrons dans notre quatrième partie. Les causes d'autres intoxications sont beaucoup plus nombreuses. Bouchard, Charrin, Gilbert, Widal se sont occupés de ce problème, et ils ont conclu à la « prédominance des intoxications d'origine alimentaire et digestive », et ils ont insisté sur l'auto-intoxication des stasiques ». Cet état d'intoxication intestinale provoque le déséquilibre sympathique. Celui-ci ayant une action de choix sur les intestins réagit et provoque pour sa part un disfonctionnement accentué de cet organe. Il y a ainsi un cercle vicieux. Le surmenage physique et intellectuel et la dysandocrinie s'observent aussi d'une manière fréquente.

J'ai déjà parlé du rapport du schock nerveux et du déséquilibre nerveux organo-végétatif; je n'y reviendrai pas. J'ai noté cependant, à ce sujet, la fréquence de l'anhydrémie que l'on retrouve souvent dans les hyponeurotonies. Actuellement, on pense que tout schock est la conséquence d'une toxhémie. Dans la crise toxhémique, en particulier la crise nitroïde, Drouet, Juster et Laffon ont montré qu'il s'agissait là d'une crise toxique à prédominance vagotonique. Ravaut assimile cet accident à ceux de l'anaphylaxie, et Juster signale que la crise est arrêtée par l'injection d'adrénaline, et que le R.O.C. devient inversé.

Ces faits se rattachent donc à l'étude des processus biologiques importants appelés anaphylaxie et crise hemoclasique ou choc colloïdoclasique, sur lesquels nous allons insister car c'est de leur dépendance vis-à-vis de l'holosympathique, que nous avons été amenés à étudier dans une de leurs manifestations, des relations identiques La découverte de l'anaphylaxie fut faite en 1901 par Charles Richet dans les circonstaces mémorables suivantes : Richet étudiait l'effet de doses progressives d'un extrait glycériné de Physallies sur un chien célèbre depuis : Neptune. Il avait injecté un centigramme de liquide à l'animal qui n'avait présenté aucun phénomène. *Vingt-deux jours plus tard*, Richet injecta une nouvelle dose de un centigramme, et il fut très étonné de voir le chien avoir une réaction violente avec respiration haletante, diarrhée et mort en vingt-cinq minutes. De cette observation, Richet dégage une notion nouvelle, celle de l'hypersensibilité acquise, phénomène qu'il appelle *anaphylaxie*. Richet explique ces résultats par une théorie chimique qui n'a plus qu'un intérêt historique. Pour lui, le contact de l'antigène et du sérum donne un corps nouveau : la *toxogénine*. C'est la formation de

cette substance qui nécessite un temps d'incubation. Si maintenant une nouvelle dose d'antigène est introduite en contact avec la toxogénine, elle donne une *apotoxine* qui, elle, est toxique et détermine des manifestations extérieures. L'auteur donne lui-même cette explication : « Les phénomènes d'anaphylaxie sont des phénomènes d'intoxication. Le poison est une substance spéciale dont nous connaissons les modes de production, c'est-à-dire qu'il se forme par la combinaison de la toxogénine avec l'antigène.

On a la réaction chimique :

Toxogénine + Antigène = Apotoxine. »

Deux caractères sont à dégager de cette observation : l'*hypersensibilité* communiquée au sujet par une première injection et la *période d'incubation* nécessaire à l'acquisition de cette sensibilité inaccoutumée.

Rien ne reste de cette explication. Actuellement, Besredka, Boulet, Widal et son école ont décrit une nouvelle *théorie physique* de l'anaphylaxie qui semble donner l'explication de tous les faits.

Il n'y a plus ici de combinaison donnant naissance à un corps d'abord inoffensif, puis ensuite violemment toxique. Il y a une réaction violente, un choc entre deux formations physiques particulières : les colloïdes, et seules leurs qualités physiques comptent; leur formule chimique est devenue indifférente et Besredka écrit : « Les phénomènes d'anaphylaxie et d'auto-anaphylaxie se réduisent en réaction de précipitation et d'absorption qui régissent les rapports des colloïdes entre eux ».

Dès l'exposé de cette théorie, les chercheurs apportèrent une série de constatations de détail qui toutes affirment sa valeur. On trouve une diminution de la tension

superficielle du sérum des animaux qui ont succombé à un choc.

Cette tension diminuée accompagne fréquemment les *flocullations micellaires* (Lumière) qui ont été constatées au microscope. En effet, un sérum capable de déterminer un choc en contact avec des colloïdes spécifiques pour lui change sa structure micellaire : les micelles s'agglomèrent.

On a constaté aussi, et Kopacezski en particulier, qu'après ces phénomènes il y a une inversion de la charge électrique des globulines du sérum. Enfin, la filtration occasionne toujours des perturbations dans la composition des colloïdes. Dans le cas qui nous occupe, elle fait perdre au sérum la propriété de créer un choc.

Partant de ces constatations, les auteurs avaient pensé que l'anaphylaxie provenait de l'obstruction capillaire par les flocullations. Actuellement, on admet avec plus de vraisemblance que la perturbation survenant dans le sang excite les terminaisons pneumogastriques des capillaires (Lumière). Et c'est alors que Widal donne *sa théorie du choc hémoclasique* qui, en définitive, n'est pas autre chose que la mise au point de la théorie physique de l'anaphylaxie.

Widal et ses élèves disent que le choc protéique se produit quand une colloïde hétérogène est introduite dans l'organisme. Le choc anaphylaxique se produit dans un organisme déjà préparé par une première absorption de la substance en question. Dans les deux cas : même manifestation clinique, dypsnée, hypertension artérielle, leucopénie, etc.

Mais, avant la manifestation clinique, Widal a observé des phénomènes humoraux qui la précèdent : de la *leucopénie* avec inversion de la formule leucocytaire, hypertension artérielle et des troubles de la coagulation avec

raréfaction des plaquettes sanguines. Widal indique comme explication : « une dislocation du complexe hémolytique présent dans le sang humain normal », dislocation provoquée par le contact du corps injecté. Il écrit : « Pour Danysz, qui s'est attaché depuis plusieurs années à l'étude de ces phénomènes, un grand nombre de maladies chroniques ou contagieuses : des dermatoses, des névroses même, ne seraient que les conséquences d'un état d'anaphylaxie qui aurait son point de départ dans la résorption d'antigènes intestinaux, microbiens ou inertes, et dont le système nerveux central règlerait les localisations symptômatiques ». Bouche et Hustin donnent une autre explication. Normalement, chaque cellule est excitée et secrète par l'action d'une substance propre à chaque type cellulaire. Ici, toutes cellules réagissent à un seul excitant : l'antigène. Ainsi donc, sous l'action de cet antigène, la différenciation à l'excitabilité disparaît et toutes les cellules entrent en hyperfonctionnement. Par la suite survient l'épuisement et il en résulte l'anti-anaphylaxie. De Waell présente cette conception sous une autre forme. Il prétend que « toute substance protéinique ou non est capable de se combiner avec un élément du sang ». C'est là un *choc trromboplastique*. Il indique, comme manifestation clinique, de la leucopénie, une chute de la tension artérielle, des troubles respiratoires et de la tachycardie, et l'auteur pense que ce choc, produisant une chute de la tension artérielle et une vaso-dilation générale, provoque la paralysie des centres pneumogastriques.

Or, on admet aujourd'hui qu'il faut, au contraire, une excitation de ce nerf pour produire ces phénomènes.

Schiff montre que l'éosinophilie est constante dans le choc hémoclasique.

Bertelletti, Falta ont également vu que si on augmente

la vagotonie, l'éosinophilie suivait une marche parallèle.

Garrelon et Santenoise disent que la formule leucocytaire varierait comme l'excitabilité du système nerveux organo-végétatif. Les mêmes, avec Tinel, ont montré que la simple recherche du R.O.C. donne immédiatement une leucopénie; Pagniez, que l'excitation du vague détermine une leucopénie et la chute de la tension artérielle.

Michel, Schutgen, Mauriac, May Cabouat montrent la part que le système organo-végétatif prend dans les variations de la formule leucocytaire. Shicker attribue la crise hémoclasique à une paralysie du Sympathique par des produits toxiques.

Santenoise, Garrelon, Tinel, Arloing pensent que le déséquilibre vago-sympathique, avec prépondérance au vague, est une condition « *sine qua non* » du choc anaphylactique ou hémoclasique, et que l'on peut empêcher des chocs par les produits pharmacologiques électifs. Widal récemment arrive à conclure que les troubles endocriniens et sympathiques forment le fond des tempéraments aptes à supporter ces chocs.

En définitive, Guillaume, Santenoise et Tinel concluent que le déséquilibre vago-sympathique ne laisse se produire le choc que s'il y a hypervagotonie, que l'excitation du parasympathique provoque une leucopénie et une chute de la tension, que les substances électives de ces systèmes peuvent empêcher l'apparition de ces chocs, « qu'en clinique ces variations de la formule sanguine , ces chocs sont d'autant plus fréquents, plus intenses et plus caractéristiques que l'état antérieur (tempérament, constitution, déséquilibre spontané ou provoqué) indique une tendance plus marquée à la vagotonie ».

En ce qui concerne les accidents cardio-respiratoires

du choc anaphylactique, je ne puis mieux dire que Guillaume qui écrit : « Le moins que l'on puisse dire à leurs propos, c'est que le mécanisme d'expression clinique de ces accidents est strictement subordonné à l'état de déséquilibre vago-sympathique, que les variations de cet équilibre préexistantes ou consécutives à l'injection déchaînante sont une condition nécessaire du choc anaphylactique, la préexistance du déséquilibre nerveux était une condition hautement favorisante »; et j'ajouterai avec Shutgen, Pagniez, Tinel, Santenoise, de Waele et Smith : nécessaire dans un état vagotonique. Vernet conclut également à une modification de l'état du vague nécessairement antérieure aux phénomènes humoraux et les conditionnant.

Le rôle de l'holosympathique dans l'anaphylaxie est donc de premier ordre, mais il ne fait que permettre le déclanchement de ce phénomène humoral que Richet appelle « une action toxique ».

Lumière voit dans ce phénomène une flocullation micellaire. Et, dit Guillaume, « qu'il s'agisse d'une action simplement toxique, qu'il s'agisse d'un déséquilibre colloïdal ionique avec modification soudaine des électrons et de la tension superficielle dans les milieux sanguins colloïdaux par remaniement du sens électronique globulaire, il n'en reste pas moins certain qu'à partir du moment où sont réalisés ces phénomènes humoraux, le système nerveux organo-végétatif entre en jeu et commande le mécanisme des accidents. L'état de ce déséquilibre, par sa prédominance vagotonique, étant terrain nécessaire et exclusif sur lequel ces phénomènes peuvent se produire. »

Et nous concluons en disant : que si une dose minime de substance introduite dans un organisme le sensibilise et le rend apte à voir se déclancher l'action proprement

dite anaphylactique lors de la seconde apparition de la substance, cette fois *déchaînante*, si à ce moment apparaissent ces phénomènes humorau x: crise hémoclasique, éosinophilie, rupture d'équilibre des colloïdes, c'est que le système nerveux organo-végétatif permet la manifestation de ces phénomènes par un certain état de son tonus. Nous pensons également que lorsque la substance sensibilisante fait défaut, lorsqu'une injection de sérum, faite pour la première fois, provoque un choc, c'est que le sujet a une « diathèse colloïdoclasique », une sensibilité particulière de ses humeurs. Et nous dirons que cette sensibilité a pour base un état particulier du tonus nerveux du système organo-végétatif et on a écrit : que les chocs anaphylactiques ou colloïdoclasiques n'étaient pas autre chose que « des actes de déséquilibre vago-sympathique se traduisant par des accidents à prédominance vagotonique, et que la sympathicotonie est un état empêchant de ces phénomènes ».

Nous montrerons nous-même, grâce à un test nouveau, à une manière numérique d'apprécier l'état du tonus vagosympathique que cette théorie paraît bien être exacte.

DEUXIEME PARTIE

TONUS MUSCULAIRE

CHAPITRE I

CONSIDÈRATIONS GÉNÉRALES

J'avais déjà fait quelques recherches sur les relations entre le métabolisme d'un corps azoté : la créatinine et l'état du tonus des muscles striés. J'ai repris au cours de ce travail et effectué sur une plus grande échelle ces recherches. Je me suis proposé en outre de vérifier le parallélisme des variations du tonus des parties de l'holosympathique avec le tonus musculaire. Il me paraît nécessaire de donner maintenant une courte analyse des idées relatives au tonus afin qu'aucune des connaissances nécessaires à étayer nos conclusions ne soit omise.

L'étude des condition différentes du fonctionnement des muscles fut une question particulièrement à l'ordre du jour durant les vingt dernières années. Depuis la guerre de 1914, de nombreux combattants ont comme séquelle de leurs blessures des contractures plus ou moins généralisées, souvent sans aucune atteinte macroscopique des centres nerveux. Des chercheurs voulurent alors mieux connaître la pathogénie de ces contractures, et celles-ci n'étant qu'une hypertonie musculaire, la physiologie du tonus fixa l'attention.

Pendant la même période, mais plus particulièrement depuis 1909, l'Ecole américaine a étudié le métabolisme des matières azotées, et plus spécialement de la créatine et créatinine, d'abord dans l'organisme à l'état normal, puis au cours de diverses affections. Les Ecoles françaises

et italiennes, grâce aux méthodes des dosages de ces produits, tant dans le sang que dans l'urine, données par les auteurs américains, reprirent l'étude de la question. En 1910, Pekelharing d'abord, puis Hammett et Van Hoogenhuyse et surtout Scaffidi ont pensé que le métabolisme de la créatine était peut-être à la base du tonus musculaire.

Depuis, de nombreuses expériences ont paru confirmer cette manière de voir.

Le tonus est un des mots dont il est fait le plus mauvais usage et dont la signification est la plus vague en physiologie musculaire.

Et cependant les phénomènes qu'il doit définir sont d'une importance considérable en physiologie musculaire.

Je voudrais essayer ici de montrer les divers aspects qu'a eu la question au cours de ces trente dernières années. Je tâcherai ensuite de tracer dans ses grandes lignes la théorie actuelle du tonus, telle qu'on la conçoit aujourd'hui.

Des deux manières de fonctionner des muscles.

Jusqu'à ces dernières années, il n'était pas fait une distinction bien nette entre les différences pourtant marquées qui se manifestent entre le fonctionnement dynamique du muscle strié et son fonctionnement statique. Le premier est encore appelé fonctionnement *clonique* et le second fonctionnement *tonique*.

Mais la contracture ou hypertonie pathologique du muscle, si fréquente, à la suite de la guerre, a rendu plus visibles à tous, ces différences. Comment ne pas chercher à connaître le mécanisme qui permet à un muscle de rester contracté pendant des jours et des jours sans

aucun relâchement, même pendant le sommeil, et avec une telle énergie qu'une contraction analogue et volontaire ne pourrait sans fatigue intense être maintenue plus de quelques minutes. Les processus sont évidemment différents et le raccourcissement tonique des muscles striés est un phénomène indépendant du raccourcissement clonique.

CHAPITRE II

CARACTÈRES INDIVIDUELS du FONCTIONNEMENT TONIQUE DES MUSCLES

Les caractères toniques et cloniques des muscles striés diffèrent en chaque point.

Le muscle en contraction tonique ne s'échauffe pas à l'inverse de ce qui se passe dans la contraction volontaire. Tout au contraire, le muscle en hypertonie se refroidit et réciproquement un refroidissement du muscle normal provoque une hypertonie. Le même rapport calorimétrique existe donc, d'une part entre le fonctionnement des muscles lisses et des muscles striés, et d'autre part, entre le muscle strié fonctionnant statiquement, puis dynamiquement. La consommation d'énergie en contraction tonique est réduite dans des conditions que l'on a peine à imaginer et qu'il est intéressant de mettre en relief. A. Berthe, étudiant chez « *Unic pictorium* » les muscles adducteurs des valves pour comparer la fatiguabilité des muscles toniques lisses et striés, introduit la notion de « *Tragerekord* ». C'est le produit du poids

supporté par centimètre carré de section, par le temps que le muscle peut supporter ce poids sans fatigue. Ce coefficient caractéristique est environ 10^5 (1.000.000) fois plus petit pour les muscles striés que pour les muscles lisses. Ce chiffre énorme nous fait comprendre que nous ne pourrions suffire aux seules dépenses du tonus de nos muscles s'il nécessitait une perte analogue à celle de leur travail actif.

Plusieurs auteurs, en particulier Botazzi, estiment que chaque élément du muscle strié joue un rôle dans son fonctionnement. Le sarcoplasme servant au raccourcissement tonique; les myofibriles au raccourcissement rapide ou clonique.

On constate facilement que dans un muscle l'importance des phénomènes toniques est proportionnelle à la teneur de ce muscle en sarcoplasme. La valeur tonique du muscle va en diminuant des muscles lisses aux muscles striés rouges, puis striés blancs.

On a cru trouver une confirmation de cette théorie dans deux états pathologiques : la myotomie passagère et la maladie de Thomsen, ou myotonie définitive. Dans ces maladies caractérisées par la prédominance du saccoplasme, il y a hypertonie et augmentation de l'expression de la créatine comme l'a bien montré Henri Aimé.

Cependant, la différence de fonctionnement physiologique ne serait pas basée uniquement sur une différence anatomique. Cette théorie est fort appuyée expérimentalement par Mme J. Joteyko. Elle apporte une précision utile quant à la notion de dualité fonctionnelle; une contraction durable peut exister, soit par fusion ténanique de secousses distinctes, soit par raccourcissement prolongé, par contracture. Et cette théorie si séduisante de Bottazzi n'est encore qu'une simple hypothèse qui rend, il est vrai, parfaitement compte d'un grand nombre

de faits cliniques, mais non de tous. Et même si l'on veut prendre cette hypothèse dans son sens absolu, elle choque *à priori* « puisqu'elle suppose une substance constamment relâchée dans une substance en état de contraction permanente » (Pieron). En réalité, il serait tout aussi satisfaisant de concevoir un état d'équilibre tonique portant à la fois sur les myofibrilles et les sarcoplasmes, un tonus myo-fibrillaire à côté du tonus sarcoplasmique. ainsi que le présument Foix et Thévenaut.

D'autres propriétés différencient les muscles à contraction lente et tonique. C'est le retard de la contraction sur l'excitation, l'allongement de la secousse et enfin la capacité de se contracter sous l'influence d'un courant continu.

On pourrait croire que ces propriétés sont l'apanage de toutes les fibres musculaires. Mais une quantité de faits montrent que l'on a à faire à une résultante de deux processus fonctionnels dont la grandeur d'action n'est pas la même. En effet, dans un muscle strié on peut voir, après une excitation, la secousse normale, puis une ondulation plus allongée avec décroissance lente et appartenant en propre à une contraction tonique, d'après Yeo et Cask. Cette deuxième ondulation a été souvent appelée « nez » de Funke. L'analyse de la courbe électrique de réaction d'un muscle à l'excitation, montre également que chaque qualité de contraction, la tonique et la clonique, a une courbe de caractère particulier. Des facteurs chimiques, que nous analyserons ultérieurement, différencient encore ces deux fonctionnements.

CHAPITRE III

MÉCANISME D'INNERVATION DU TONUS MUSCULAIRE ET CONCEPTION PHYSIOLOGIQUE ACTUELLE

On avait remarqué, depuis de nombreuses années, qu'en plus des fibres myéliniques, motrices et sensitives, l'on trouvait dans les muscles des fibres amyéliniques venant du Sympathique. Hubert et Witt, en 1898, puis Dogiel, en 1901, les observèrent; Regaud et Fabre, en 1904, les virent se terminer dans les capillaires.

Tout au début de l'étude de la question, à la suite d'une expérience de Brondgeest, vers 1860, et qui consistait à sectionner le nerf d'un muscle, on avait remarqué que ce muscle s'allongeait; dès lors on avait conclu, et ce fut la doctrine classique, que le tonus était réflexe avec un influx sensitif continu venant des muscles et provoquant la réponse tonique.

Plus tard, postérieure à la découverte des fibres amyéliniques, une série d'expériences essayèrent de prouver que les muscles volontaires possèdent, en dehors de son innervation cérébro-spinale, des terminaisons apparte-

nant au système végétatif et qui jouent un rôle dans son fonctionnement.

De Boer montra, en 1904, que chez le chat et chez divers animaux, la section des « rami-communicantes » qui relient aux racines du sciatique les ganglions de la chaîne sympathique, abolissait le tonus. La section du sciatique n'ajoutait rien. Il confirmait ainsi la théorie de Mosso qui, se basant sur les recherches histologiques de Perroncito affirmait que le tonus était fonction du système sympathique. En 1910, Boeka décrit des fibres sympathiques nombreuses et particulièrement nettes; la terminaison dans le protoplasme de ces fibres montre leur connexion intime qui ont fait parler d'une formation *syncitiale*. Evidemment, Cobb n'a pas voulu admettre que l'expérience de Brondgeest fut significative, prétextant qu'on ne devait pas tenir compte d'un raccourcissement inférieur à 1 millimètre et Mandelsohn et Quin- ont même pu intituler un de leurs mémoires : « Sur la prétendue innervation sympathique du tonus des muscles striés ». Mais Dusser de Barenne, adversaire de de Boer, a constaté l'abolition du tonus par section de la chaîne sympathique. Ducceschi montra, en 1916, que le tonus de l'oreille du lapin était déficient après l'ablation du cervical supérieur.

Il semble donc bien démontré que le tonus résiduel de repos est bien influencé par un influx circulant dans les ramies, mais il resterait maintenant à prouver que toute variation du tonus a, comme point de départ, l'holosympathique. Quelques expériences semblent, par leurs résultats, éloigner de cette hypothèse.

D'abord le « nez » de Funke : manifestation sur l'électro-myogramme du tonus musculaire, s'accentue en cas de section des ramies. Le contraire devrait se produire.

D'autre part, la rigidité des animaux décérébrés n'est

nullement modifiée par la section de la chaîne sympathique, ainsi que l'ont constaté Dusser de Barenne, Van Rinjberg et Cobb. Par la suite, Berittof a fourni peut-être le signe le plus significatif. Dans la grenouille refroidie, la persistance tonique qui suit une secousse d'induction, cesse brusquement lorsqu'on excite les antagonistes sans que la section des ramies modifie en rien son apparition ou sa disparition. Donc l'influx venant du Sympathique n'intervient pas dans la production de ce tonus postclonique. D'autre part, puisqu'il cesse brusquement par inhibition, il n'est point dû uniquement à une modification musculaire. Il y a donc des impulsions toniques qui viennent de la moelle. Foix et Bergeret remarquent, en analogie avec les résultats de Boer, une hypotonie transitoire après section des *ramies;* mais il conclut que les réflexes tendineux sont avant tout sous la dépendance des racines antérieures.

De cet ensemble de résultats, Pieron a déduit sa théorie fameuse du tonus de repos opposée au tonus d'opposition ou d'attitude, théorie qui ne fait que compléter celles de Langelaan et de Sherrington. Il est nécessaire que nous exposions rapidement ces deux systèmes avant d'exposer les concepts de Pieron.

Langelaan a étudié comparativement le muscle avec son nerf, ou muscle « *tonique* » et le muscle privé de son innervation ou « *atonique* ».

Le muscle atonique est soumis à des tractions de poids variable. Il s'allonge immédiatement sous l'influence de la charge, mais celle-ci disparaissant, il reprend exactement sa longueur primitive. L'auteur donne à cette propriété le nom « *d'élasticité* »,

Si, au contraire, ce même muscle est soumis à intervalles rapprochés à l'action de cette charge, il subit un allongement lent et progressif, qui peu à peu devient

permanent. La charge étant supprimée, le muscle ne retrouve plus sa longueur primitive. Langelaan a dénommé cette faculté d'élonguation permanente : la « *plasticité* » du muscle. Cette plasticité va en décroissant.

Dans le muscle tonique, c'est-à-dire innervé, l'élasticité, propriété histo-physique, ne change pas. La plasticité au contraire varie et se montre régie par le système nerveux. Langelaan considérait alors le « *tonus* » comme la somme de la plasticité et de l'élasticité. Il doit donc varier sous de multiples influences. Il attribue la plasticité aux jeux du sarcoplasme, lequel est innervé par le Sympathique.

Voici donc le « *tonus plastique* », mais à côté, il y a des variations brusques de ce même tonus. Ainsi, l'excitation d'un groupe musculaire trouble le tonus des antagonistes. Dans un réflexe, on distingue et la secousse et la contraction tonique. Il existe donc un « *tonus contractile* ». Ce tonus comporterait un tétanos dû au sarcoplasme régi par le Sympathique. Et dans le clonus, ou contraction intense, spasme, il y aurait donc superposition du tétanos clonique myofibrillaire et du tétanos tonique du sarcoplasme.

Langelaan a une conception simple du mécanisme d'innervation du tonus. Les cellules des ganglions sympathiques envoient des filets moteurs indépendants au sarcoplasme et reçoivent par les ramies communicantes l'influx moteur des cellules sympathiques médullaires. Celles-ci, à leur tour, en connexion avec les fibres afférentes qui viennent du muscle, passent par les racines postérieures et apportent les excitations faibles qui entretiennent le réflexe « *prioceptif* » du tonus plastique.

Cet auteur pense donc que la section du rami sup-

prime la phase tonique que l'on peut trouver dans un réflexe et qu'elle laisse intacte la phase du « *tonus contractile* ».

Cette conception très ingénieuse ne paraît pas s'appliquer à tous les faits. Nous verrons quelles critiques lui ont été apportées après avoir exposé la théorie connexe de Sherrington.

La notion fondamentale de celui-ci est la suivante : " The reflex tonus is postural contraction »; (le tonus est une contraction d'attitude). En résumé, la distribution du tonus chez un animal est, pour cet auteur, exactement limitée « aux muscles qui sont en contraction active dans la phase des extenseurs du mouvement de marche et qui luttent contre la pesanteur ». Le réflexe tonique concerne donc le maintien d'attitude : c'est un « réflexe postural ».

Les éléments centripètes du réflexe viennent des fibres sensitives des muscles : c'est donc un réflexe « *prioceptif* » dont l'excitation est due à des influences internes.

Ce système prioceptif serait pour Sherrington, qui expose longuement ses idées, un système dont la fonction principale serait la régulation et le maintien des attitudes. Son centre serait le cerveau, et il possède un organe admirablement spécialisé, le labyrinthe.

Il pense aussi que chaque région du corps a son attitude réflexe propre, commandant son attitude en rapport avec les attitudes des régions voisines. On peut, d'autre part, modifier le tonus du muscle en surmontant la résistance tonique et en fixant d'une manière définitive la longueur du muscle. Il y a donc là un « tonus plastique ». Le tonus a donc pour fonction essentielle le maintien de l'attitude. Il peut être d'origine sympathique. Peut-être est-il dû au sarcoplasme. Ce tonus se

différencie donc profondément du fonctionnement tétanique des muscles.

La théorie de Sherrington ne reconnaît plus qu'une forme au tonus dont la plasticité un peu spéciale fait que le muscle se soumet soit à des mécanismes nerveux, soit à des forces extérieures qui ne peuvent plus être annihilées par les centres de coordination. Le tonus plastique de cet auteur ne serait donc pas assimilable au tonus plastique de Langelaan, puisque ce dernier doit différer du tonus variable de coordination nerveuse. Or, la dualité s'impose. D'autre part, le tonus ne peut être limité aux muscles contrariant la pesanteur, comme le montre le tonus des antagonistes, ou la présence d'une ondulation tonique secondaire après percussion des tendons comme l'a montré Pieron. *En réalité, la régulation normale n'est donc qu'une excitation tonique avec prédominance dans les muscles ayant le plus grand effort statique à contenir.* C'est surtout ce qu'a mis en lumière les recherches de Sherrington.

Comme l'a montré Pieron, l'examen du tracé du réflexe rotulien permet de penser au rôle du Sympathique dans la contraction musculaire réflexe. « L'enregistrement graphique des réflexes tendineux permet, croit-il, de distinguer dans le réflexe la réponse clonique des cornes antérieures et la réponse tonique du système autonome des cornes latérales; ces deux réponses pouvant être à la fois exagérées, diminuées ou même abolies, mais pouvant être : l'une exagérée et l'autre abolie, et réciproquement ». Piéron envisage donc l'innervation pyramidale pour la contraction clonique et l'innervation végétative pour la contraction tonique. Ce tonus, à son avis, a trois aspects différents : le tonus de repos, d'attitude et de soutien. Et il attribue à chacun de ces tonus un cetre d'innervation différent. Pour lui, « le

tonus de repos est d'origine sympathique, le tonus d'attitude également(mais avec — comme point de départ — des centres végétatifs cérébello-mésecéphaliques ». Et le tonus de soutien « d'origine cortico-cérébelleuse ». ce tonus, dit-il, relevant directement du système autonome médullaire, est susceptible de donner ces contractions».

Cet auteur conclut que la fonction tonique des muscles relève du système autonome. Ce tonus est un raccourcissement constant et faible et est régi par les ganglions de la chaîne sympathique, ce qui expliquerait que la section des racines le touche peu. Ce serait le tonus de repos. Ce raccourcissement varierait avec les besoins de l'équilibre du corps (tonus d'attitude) ou avec les mouvements soutenus des membres (tonus de soutien). Les divers centres des systèmes autonomes régiraient ces tonus. Dès lors, au point de vue pathologique, pourrait être atteinte la voie motrice tonique : cervelet, noyaux de Deiters, cordons antéro-latéraux, cornes latérales.

En 1919, Lhermitte accepte la théorie de Langelaan . Ces auteurs sont donc aujourd'hui unanimes à donner un rôle à l'orthosympathique dans le tonus.

On sait aussi que la régulation générale tonique est due au cervelet renseigné au point de vue équilibre par le labyrinthe. De nombreuses expériences ont par la suite fixé d'une façon précise les divers centres commandant aux divers tonus. Leur étude sort du cadre de notre travail. Nous pouvons cependant, pour être complet, donner les idées généralement admises à ce sujet et que nous empruntons à A. Thomas et H. Piron. Les excitations centrifuges gagnent les noyaux de Deiters, puis passent par la moelle et agissent sur les muscles du même côté. Les influx du labyrinthe provoquant des

variations du tonus arrivent aux noyaux du toit.

D'après tous les faits plus haut cités, il apparaît donc que l'on peut se représenter des choses très nettes d'après le double aspect suivant : le circuit du tonus de repos implique un passage dans les racines antérieures, de même que dans les ramies communicantes et les racines postérieures; le tonus variable, le tonus de maintien des attitudes ou postural de Sherrington implique un passage par les racines antérieures, mais non par les ramies.

Il est donc indubitable que les muscles volontaires possèdent, en dehors de l'innervation cérébro-spinale des terminaisons végétatives. Mais nous savons que le système végétatif se compose de deux groupes qui ont une action antagoniste dans les organes : le sympathique et le para-sympathique. En est-il de même ici? Cette question fut posée tout récemment et Franck et Hottensam, en 1921, ont supposé cette double innervation, mais il faut attendre la série de communication de Carniol, Danielopolu et Radovici pour pouvoir penser avec quelques raisons que l'innervation végétative des muscles est double. D'autre part, ces auteurs ont montré que comme dans tous les organes musculeux, ces deux terminaisons sont antagonistes.

Maintenant, existe-t-il des centres médullaires du tonus? C'est une question non résolue. Cependant Pieron tend à l'admettre ainsi que Sherrington.

Danielopolu et ses élèves ont cherché à démontrer quel était le rôle de chacun des constituants de l'holo sympathique dans les variations de ce tonus. Son opinion que le tonus était excité par le para-sympathique, et inhibé par le Sympathique paraît à première vue peu

vraisemblable. Il faudrait d'abord admettre que chaque fibrille striée reçoit une terminaison vague et ce que nous connaissons de l'anatomie descriptive de la Xe paire ne nous permet pas de l'affirmer, tout au contraire.

Ensuite, le seul muscle strié qui reçoit des terminaisons vagues indiscutables, je veux parler du cœur, en reçoit des effets inhibiteurs et est excité par l'ortho sympathique. D'autre part, si l'état de tonus de repos est bien un état anabolique, la contracture devient un état catabolique de défense de l'organisme, d'utilisation des réserves, ce qui est contraire au rôle donné au vague. Et enfin, toutes les expériences chirugicales sont probantes. St on sectionne le vague : aucun effet sur les muscles; si on sectionne les ramies, au contraire, on a de l'hypotonie. Il nous semble donc que dès maintenant une forte présomption nous pousse à penser que le tonus, et en particulier l'hypertonie pathologique, existe par l'action de l'orthosymp athique. Nos expériences tendent d'ailleurs à le démontrer. Nous serons moins affirmatif pour le tonus strictement de repos.

D'autre part, le rôle de l'holosympathique étant prouvé, il nous faut montrer le mécanisme de ce tonus. Bard l'a particulièrement bien étudié. Il pense que le « *tonus de repos* » est bien un état de repos pour le muscle, où seuls les phénomènes nécessaires à sa nourriture se produisent. « La longueur des fibres à l'état de repos est un seuil, une sorte de zéro physiologique; les variations de cette longueur, en plus ou en moins, au delà de cette limite procèdent les uns ou les autres de l'activité spécifique des fibres; mais suivant la nature des excitations, cette activité est appelée à s'exercer dans les deux sens contraires, de telle sorte que l'une est de signe positif, et l'autre de signe négatif par rapport au seuil qui les sépare. L'activité positive produit

le raccourcissement des fibres musculaires, l'activité négative produit leur allongement... Le repos consiste au contraire dans l'équilibre des deux forces et de l'immobilité qui en résulte ».

CHAPITRE IV

PHÉNOMÈNES CHIMIQUES DU TONUS

Une quarième et dernière série de différences existe entre les deux sortes de fonctionnement musculaire. Ces différences sont d'ordre chimique et doivent être envisagées sous des aspects fort différents.

A) *Action de substances chimiques sur les muscles.* — Beaucoup d'auteurs se sont rendu compte que la vératrine, mise en contact avec le tissu musculaire, exagère sa fonction tonique; la glycérine au contraire produit un polyclonus.

D'autre part, les différents poisons musculaires, curare, atropine, etc., sont très inégalement toxiques pour les muscles toniques et les muscles cloniques. Ils permettent dans un muscle mixte de dissocier les deux fonctions et d'étudier soit l'hypertonus, à second sommet très allongé, soit l'hypotonus où parfois le second sommet fait défaut et où il se trouve en tout cas très bas. Nous reviendrons ultérieurement sur ces notions.

B) *Phénomènes chimiques de métabolisme.* — Nous avons vu que la dépense énergétique était beaucoup moindre dans le processus tonique. Il faut donc que le métabolisme chimique, source de cette énergie, soit différent de celui du processus clonique. Snyder a d'abord constaté que la consommation d'oxygène était

moindre pendant les contractions toniques, et Ernst a montré que les hydrates de carbone n'étaient pas non plus consommés, à l'inverse de ce qui se passe au cours des secousses, ce qui semblerait prouver une intervention orthosympathique.

D'autres expériences ont montré qu'un métabolisme chimique particulier présidait au tonus et que les substances albuminoïdes intervenaient au premier chef. Pekelharing en fournit les démonstrations. Il montre le rôle du tonus dans la production et l'élimination de la créatine. Au cours du travail dynamique du muscle, la teneur en créatine de ce dernier ne varie pas, mais elle augmente au cours de la rigidité statique. Cette créatine en excès est d'une part détruite par oxydation, d'autre part ,elle est transformée en créatinine dont le taux d'élimination urinaire varie sous les mêmes influences que le tonus. Nous sommes ici en plein dans le sujet de notre travail, aussi comme les opinions sur la question ont beaucoup varié au cours de ces dernières années, nous allons nous arrêter plus longuement et essayer de mettre au point cette question *en ne retenant de la multitude des expériences déjà faites que ce qui paraît nettement acquis.* Mais avant d'aborder la question tonus, créatine et créatinine, il est nécessaire de montrer rapidement le rôle que joue la créatine. Il nous sera plus facile de montrer ensuite les phénomènes chimiques qui président au fonctionnement musculaire.

TROISIEME PARTIE

CORPS CRÉATINIQUES

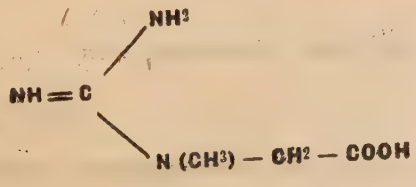
CHAPITRE I

CONSTITUTION CHIMIQUE

La *Créatinine* est un constituant azoté de l'organisme; elle se trouve en particulier constamment dans l'urine, et ceci quelle que soit l'alimentation. La *Créatine* ne se rencontre que dans l'état pathologique ou chez un sujet soumis à un régime exclusivement carné. On ne connaît pas encore très bien le rôle des corps créatiniques dans le métabolisme. Cependant, depuis les méthodes de dosage de l'Ecole Américaine, cette question est à nouveau à l'étude, et chaque jour des résultats nouveaux sont publiés.

La créatine fut découverte en 1835 par Chevreul, au cours d'une analyse de bouillon de viande, duquel on peut la retirer facilement. Ce fut Liebig qui, le premier, fit une étude détaillée de cette substance.

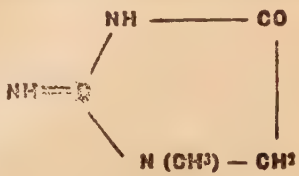
La créatine qui se dépose en aiguilles ou prismes clinorhombiques nacrés est l'acide méthylguanidine acétique ou glycocyamine méthylée.



La glycociamine est elle-même le produit de synthèse du glycocolle et de la cyanamide.

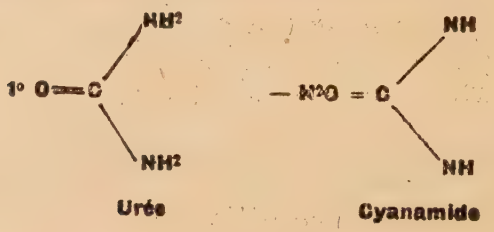
La créatinine accompagne souvent la substance précédente dont elle constitue un anhydre interne. Elle cristallise en cristaux brillants incolores. Elle est plus fortement basique que la créatine.

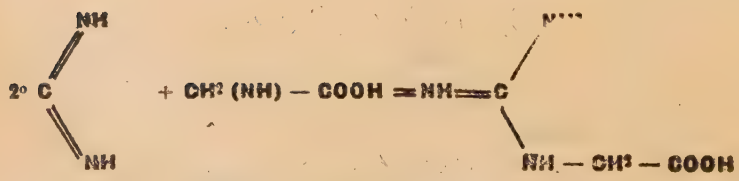
Sa formule est :



Les moyens les plus employés pour obtenir des renseignements sur le métabolisme de ces substances est d'étudier le mode de passage dans l'organisme des corps guanidiques et valérianiques. Il faut donc connaître la constitution chimique de ces corps et leurs rapports avec la créatine et la créatinine.

Le tableau suivant résumera ce rapport :





Cyanamide + Glycocolle (Ac. aminoacétique) = Glycocyamine

$$3^{\circ}\ N{\equiv}C - NH^2 + NH(CH^3) - CH^2 - COOH = NH{=}C \begin{cases} NH^2 \\ N(CH^3) - CH^2 - COOH. \end{cases}$$

Cyanamide + Sarcosine ou Glycocolle méthyle = Créatine.

$$4^{\circ}\ NH = C \begin{cases} NH^2 \\ N(CH^3) - CH^2 - COOH - H^2O = NH{=}C \begin{cases} NH.. \\ C(CH^3) - CH^2 \end{cases} \end{cases}$$

Créatine Créatinine.

C'est ainsi que Volhardt fait la synthèse de ces corps. La créatine, oxydée par l'oxyde de mercure ou bioxyde de plomb, donne de la méthyluramine ou méthylguanidine.

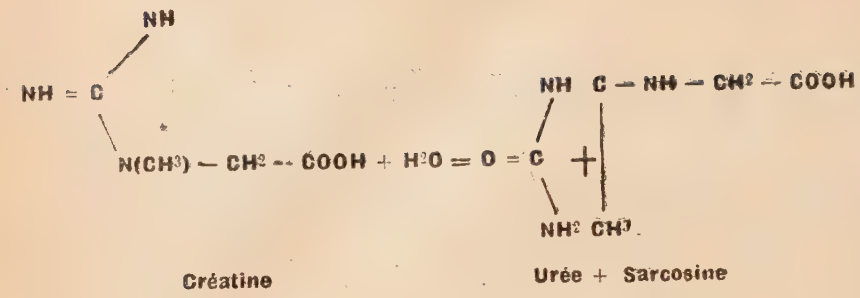
$C^2H^7N^3$.

$$2\ C^4H^9N^3O^2 + O^6 = (C^2H^7N^3)^2\ C^2H^2O^4 + 2\ CO^2 + H^2O.$$

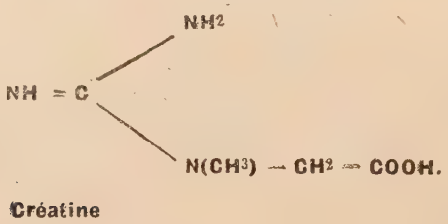
Créatine Oxalate de méthylguanidine.

L'hypobromite de soude alcalin la décompose complètement à froid, comme l'a montré Franckel.

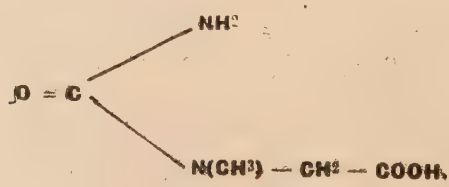
Bouillie avec de l'eau de baryte, elle donne de l'urée, de la sarcosine ou méthylglycocolle. Cette réaction est intéressante à connaître, car elle peut être en rapport avec la destruction plutôt hydraulytique des corps créatiniques dans l'organisme.



Au cours de cette réaction, il se fait aussi un peu de méthylhydantoïne. Cela provient du fait que les monoureïdes parabaniques correspondent aux leucomaïnes créatiniques et sont aptes à dériver de celles-ci par remplacement de NH par O et en particulier :



correspond point par point à :



Enfin, il faut encore savoir que sous l'action des acides et à chaud la créatine perd une molécule d'eau et donne la créatinine. On se base sur ce fait pour doser la créatinine.

CHAPITRE II

MÉTABOLISME DES CORPS CRÉATINIQUES

A) — Créatinurie et Créatininurie

Avant 1904, où fut connue la méthode colorimétrique de Folin pour le dosage de la créatinine dans l'urine, nous n'avions aucune donnée sur ce produit azoté. Ce fut lui qui, le premier, s'occupa de ces quetions et montra par la suite que pour un régime où n'entre aucune viande et chez un individu normal, la quantié de créatinine excrétée dans l'urine est profondément indépendante de la quantité de protéine ingérée pour la nourriture et de l'azote totale de l'urine. Comme d'autre part le total excrété par jour est constant, nous avons là la preuve de son origine endogène. Il a noté de plus que la créatinine était excrétée en raison directe du poids du sujet, d'où il concluait que la quantité de créatinine expulsée dépendait avant tout de la masse du protoplasma du tissus actif.

Nous avons déjà dit que seule la créatinine existait de façon permanente à l'état normal chez l'homme. Avec l'alimentation mixte courante, l'urine humaine renferme 1 gr. 5 à 2 grammes de créatinine par jour. La quantité varie également avec le sexe et avec l'âge. Bé-

nédict et Myers ont montré que la femme éliminait moins de créatinine, proportionnellement, que l'homme : 13 mg. par kilo en 24 heures. Chez le nourrisson, l'excrétion serait de 2 mgr, par kilo et 24 heures, d'après Amberg et Moreill, Funaro, Sedgwich. La fraction exogène de créatinine n'est que très peu importante si elle existe, même avec une ration dépourvue de créatinine pré formée (lait, œufs) la créatinine éliminée, uniquement endogène, c'est-à-dire provenant seulement de la désintégration des tissus, a été trouvée égale à 24 mgr. (par 24 heures et par kilo), par Van Hoogenhuyse et Verploegh, à 20 milligrammes par Folin, Roux et Taillandier; à 16 mmgr. 7 par Bouchez. Folin a établi que l'élimination de créatinine d'origine endogène est constante pour un même individu, ce qui indiquerait, comme l'ont pensé Klecker, Shaffer et Closson, un métabolisme particulier des protéines.

Au point de vue du rapport de l'ingestion des corps créatiniques en nature et de leur élimination, les opinions sont très partagées.

Si l'on fait ingérer la créatine, il y a à la fois élimination de créatine et augmentation de la secrétion de créatinine. Mais une toute petite partie seulement de la créatine ingérée est retrouvée, ainsi que les travaux de Van Hoogenhuyse, Verploegh, Myers et Fine, Folin et Denis, Rose et Dimmit l'ont montré. Myers et Fine, Folin et Denis prétendent que l'autre partie serait mise en réserve dans le muscle. Certains auteurs tels que Czernecki, Achelis, Klecker, Wolf et Shaffer pensent au contraire que quelle que soit la quantité de créatine ingérée, l acréatinine éliminée n'augmente pas. Tout au contraire, ainsi qu'il a été montré par Scaffidi, Rose, Dimmit, une absorption de créatinine augmente d'une manière correspondante l'élimination de cette substance,

mais sans jamais provoquer l'apparition de créatine L'élimination de ces corps dans les cas de jeûnes plus ou moins prolongés sera examinée plus loin. L'injection sous-cutanée de créatine, d'après Pekelharing et Van Hocgenhuyse, Fine et Myers obéit aux mêmes lois.

Cette série de constatations est de la plus grande importance. Le taux d'élimination de la créatinine chez le sujet normal est toujours le même, parce que cette élimination est à peu près indépendante de l'alimentation etprovient de l'*usure des tissus.* Suivant l'activité plus ou moins grande de ces tissus, c'est-à-dire suivant l'état du tonus des constituants de l'holosympathique, la quantité de créatinine éliminée peut être plus ou moins forte, et Lambling dit à ce propos : « *L'importance de ces déchets endogènes est considérable, puisqu'ils ont été de l'albumine de protoplasma et que leur quantité mesure l'intensité du jeu de la vie* ». Le sympathique catabolique doit avoir ici une particulière influence.

On ne trouve pas à l'état normal de créatine dans les urines. Cependant Krause a vu que la créatine existe dans les urines chez l'enfant, La créatinurie dure jusqu'à 5 à 6 ans chez les garçons et plus longtemps chez les filles.

II. — Créatinémie et créatininémie

— La question du taux de la créatine et de la créatinine dans le sang est une question tout à fait nouvelle. Autant les recherches de ces corps dans les excrétats sont nombreuses, autant la littérature médicale est pauvre en études suivies sur la teneur du sang quant à ces corps.

Myers, dans son « Pratical Chemical analysis of blood », a fait une remarquable synthèse de ces opéra-

tions, mais surtout pour un cas de pathologie particulier : la néphrite.

A l'état normal, la teneur du sang en créatinine est de 1 mgr. à 1 mgr. 5 par 100 cm³. Rarement, dans le cas où le rein est normal, le taux de créatinine doit dépasser 1 mgr. car, des trois produits azotés, la créatinine est la mieux éliminée par le rein. La créatine passe au contraire beaucoup plus difficilement. La créatine se trouve dans le sang avec une quantité variant de 5 à 7mmgr. par 100 cm³.

A la teneur du sang en créatine, créatinine, se rattache le problème de savoir quelle est la répartition de ces corps entre les globules et le plasma. L'Ecole Américaine a étudié la question. Quelques auteurs ont cru à la répartition égale. Pour Hunter et Campbell, au contraire, la répartition serait différente, mais aucune précision n'a été donnée.

Boukovala, dans sa thèse inaugurale, a travaillé cette notion et donne des chiffres. Pour lui, la différence varie dans des proportions diverses suivant que le sang est normal ou pathologique.

Dans le sang pathologique, l'égalité tend à s'établir et la teneur du plasma devient même la plus forte dans le cas de néphrite azotémique.

En tout cas les différences sont si faibles qu'il est indifférent d'effectuer les dosages sur le plasma ou sur les globules.

CHAPITRE III

MÉTABOLISME DES CORPS CRÉATINIQUES A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE

I. — Créatinurie et créatininurie.

Un nombre très grand d'états pathologiques donne lieu à des modifications dans l'excrétion de la créatine et de la créatinine. Cependant, il est très difficile d'interpréter ces résultats, car dans presque toutes ces maladies il y a *fièvre* et *inanition* ou au contraire *boulimie*. Or, ces facteurs influent eux-mêmes fortement sur l'élimination des corps créatiniques. La part des influences respectives est donc délicate à déterminer. Etudions d'abord la part de l'inanition.

Chez un individu soumis au jeûne, la créatine apparaît rapidement et en quantité notable dans les urines, ainsi que l'ont constaté Cathcart, Benedict et Diefendorf, Dorner, Underhill, Kleiner, Richards et Wallace, Howe et Hawke, Scaffidi. Tout au contraire, Van Hoogenhuyze et Verpœgh ont noté une diminution de créatinine.

Mendel et Rose ont montré que chez le lapin la créatinine commence à apparaître le deuxième jour après le début du jeûne et va en progressant jusqu'à la mort. La créatinurie diminuant, l'azote totale créatinique n'augmente pas, mais l'azote totale augmente. Towls et Vœgtlin ont voulu établir un rapport entre la quantité

d'azote totale excrétée et la créatine créatinine. Etant donné, disent-ils, que la valeur constante de l'excrétion de la créatinine chez un animal soumis à un même régime, s'explique par la constance de trois facteurs : constance de la production au cours du métabolisme, constance de la destruction par les ferments, constance de la sécrétation rénale, on ne doit pas considérer comme produits ultimes ces corps. Ils apparaissent dans l'urine avant leur désagrégation finale et coïncident toujours avec une augmentation de l'excrétion de l'azote total. Ce parallélisme prouverait, pour ces auteurs, une origine commune des deux excrétions.

Scaffidi établit une distinction entre le jeûne complet et le jeûne partiel. Dans le jeûne complet, il y a une créatinurie et en plus accroissement de l'élimination de l'azote provenant de la combustion des tissus. La créatininurie conserve un taux assez élevé, mais sans que l'azote créatinique augmente aussi rapidement que l'azote total. Si l'on remplace la ration d'équilibre par de la graisse, l'azote total diminue fortement. La créatinine diminue également, mais beaucoup moins, proportionnellement. La créatinurie apparaît. La proportion de l'azote créatinique et créatininique reste dans les limites normales et ces variations sont moindres que dans le jeûne complet. Cet auteur pense qu'il existe donc une relation évidente entre l'azote endogène d'une part et les corps créatiniques d'autre part. Cela semble ressortir nettement de l'expérience suivante :

Si, après un jeûne suffisammentprolongé de l'azote est introduit, les oscillations de l'élimination de l'azote endogène sont accompagnées de variations correspondantes de l'élimination de la créatine et créatinine prises ensemble.

Ces résultats semble également montrer que d'étroites

relations existent entre le métabolisme de la créatinine et le Sympathique. Celui-ci intervient en effet dans le jeûne de par son action catabolique pour permettre aux réserves d'entrer en jeu. Cette intervention est synchrône avec l'apparition de créatinurie.

Frontali prétend au contraire que dans le jeûne et chez les chiens l'élimination de la créatinine resterait constante et qu'il n'apparaît que de faibles quantités de créatine.

On sait d'autre part que l'état de jeûne s'acccompagne d'acidose. On sait également ce qui nous intéresse au plus haut point, que Doi, Cannon et Durger ont vu très fréquemment chez les sujets atteints d'hypertonie chronique, ou revenant par crise (épileptiques) des urines à *réaction acide*. On trouve donc dans un certain nombre d'états pathologiques *acidose* et *créatinurie*. Certains auteurs ont voulu chercher des relations entre ces deux faits.

Catecart, Underhill et Fand, Mendel et Rose, Gambley et Goldschmidt, ont montré que lorsque, grâce à l'ingestion d'*hydrate de carbone*, on supprime l'acidose, cette ingestion supprimerait également l'élimination de créatine.

Mendel et Rose ont montré que le fait pour un inanitié d'ingérer des protéïnes supprimait ces créatinuries. Or chez le lapin cette ingestion ne produit aucun effet. Rose pense que le métabolisme créatinique serait influencé par la production de glucose.

Krause, Carthcart et Taylor, Cramer, Wolff, Benedict et Osterberg, Lafayette ont confirmé le rapport que les expériences précédentes semblent établir par leurs essais de phloridzination. On sait que la phloridzine dans l'organisme empêche l'utilisation des hydrates de carbone. On trouve chez ces mêmes animaux une créatinurie in-

tense. De même dans le diabète, d'après Ross Taylor et Marcel Labbé.

On pourrait donc concluré qu'un manque d'aliments hydratés de carbone est à l'origine de la créatinurie et de l'acidosurie. Et cependant Mac Dolum et Steebock prétendent qu'on pourrait, avec une alimentation riche en hydrates de carbone, observer de la créatine en particulier chez le porc. Graham et Peilton n'ont jamais pu vérifier que la suppression des hydrates de carbone alimentaires provoquent la moindre excrétion supplémentaire de créatine. Underhill a trouvé des résultats identiques chez le lapin. Cet auteur croit que cette créatinurie serait en rapport avec la *réaction de l'urine*. Si chez le lapin, par exemple, on fait agir une solution d'acide chlorhydrique, on a des urines acides et de la créatine excrétée. Si, au contraire, on rend l'urine alcaline par ingestion de carottes, la créatinurie disparaît.

On pourrait donc croire que la créatinurie est due à l'intoxication acide; cependant Underhill et Baumann ont montré qu'on pouvait trouver de la créatine dans des urines alcalines, en particulier dans l'empoisonnement par l'hydrasine.

Ne pourrait-on pas dire plutôt que si la quantité d'hydrate de carbone ingérée n'a que peu d'influence sur la formation de créatinine, par contre, la glycosurie ayant pour origine un hyperfonctionnement de l'ensemble sympathique-chromaffine coexiste avec une hypercréatininurie très marquée. Le rapport créatine créatinine sympathique s'accentue.

On peut donc dire que la créatinurie peut exister en dehors de l'acidité des urines, mais en général quand il y a acidose il n'y a pas toujours élmination de créatine.

En résumé, l'inanition provoque une élimination de créatine et une diminution de l'exorétion de la créatinine.

D'autre part, un rapport étroit semble exister entre la créatinurie et l'acidose; mais cette dernière est loin d'être nécessaire à l'apparition de la créatinine. Ce que Marcelle Wahl énonce « le processus d'acidose s'accompagne de créatinurie, tandis que la créatinurie peut exister en dehors de tout état d'acidose ».

On peut voir par ce rapide exposé de très nombreuses recherches, combien la question *acidose* et *créatinurie* reste obscure, si l'on s'abstient d'y faire entrer la notion de sympathicotonie.

Leathes, Shaffer, Klercker, Skutetzski ont étudié l'influence de la fièvre sur l'élimination des corps créatiniques et ont montré que la créatine apparaissait et que la créatinine augmentait; or on sait que l'hypertermie est produite par l'hypersympathicotonie.

Van Hootgenhuyze et Verplœgh ont observé que l'élimination maxima coïncidait avec la température maxima.

Myers et Valovic ont fait une étude plus serrée de ces faits. Ils ont élevé la température de cobayes soit par passage à l'étuve, soit par l'inoculation de microbes. Les cobayes inoculés seuls éliminaient de la créatine, tous éliminaient de la créatinine en plus grande quantité, mais cette élimination suivait parallèlement la température; elle augmentait avec elle et diminuait avec elle.

Donc ici, au contraire de l'inanition, la fièvre augmente en même temps la créatine et la créatinine.

Un certain nombre de cas pathologiques nettement définis ont été étudiés par rapport à l'excrétion des corps créatiniques.

Shaffer, Leathes et Valovic ont trouvé que dans les maladies aiguës régies par l'influence de la fièvre, on avait une augmentation de créatinine et une apparition de créatine. L'élimination diminue à la convalescence. Wolf et Lambert ont montré que dans la pneumonie

plus l'état était grave, plus la créatininurie était importante. Celle-ci pouvait être combattue par l'ingestion d'hydrates de carbone..

Folin et Skutetzski ont montré que l'état mental n'influençait en rien ces substances. Van Hoogenhuyze, Von Dœschete, Skutetzski ont trouvé dans l'épilepsie la créatininurie augmentée et une créatinurie notable, et on connaît le rôle de l'holosympathique dans l'épilepsie.

Nous reviendrons longuement sur ce cas particulier après que nous aurons donné nos résultats.

Créatininurie augmentée dans la polyomyélite, les dystrophies musculaires d'après Levene et Kristeller, dans le tabès, et dans la paralysie agitante, d'après Kœk.

Roux et Taillandier, après avoir longuement étudié une série de malades caractérisés par une asthénie profonde des troubles gastriques et une constipation opiniâtre, concluent que la créatininurie est diminuée dans les asthénies.

On retrouve dans ce tableau clinique le syndrôme très net d'hypervagotonie. Il se pourrait donc qu'il y ait également coexistence de la *diminution des corps créatiniques* avec la *déficience de l'orthosympathique*. Springs l'a vue également diminuer dans les amyotonies.

Benedict et Myers ont vu que dans certaines affections nerveuses, il y avait hypercréatininurie pendant les crises avec hypocréatininurie entre ces même crises. Nous reviendrons ultérieurement sur cette question.

Shaffer, Skutetzski et Forsbach ont trouvé une hypercréatininurie conjointement à une diminution de la créatinine dans la maladie de Badesow.

Vitry a vu la créatinurie faible chez les tuberculeux cavitaires. Elle va en décroissant à mesure que la maladie progresse. Von Hoogenhuyze et Tesdœschate ont vu

une forte créatininurie et créatinurie au cours des crises d'éclampsie.

Bouchardat, Naussyn, Noorden, Creilhloz, Burger, Machwitz, Myers, Krause et Cramer, Taylor, Shaffer, Scutetzski, Marcel Labbé on signalé la créatinurie et la créatininurie dans le diabète. Binet, Leffins et Rathery ont précisé la question. Pour eux les diabètes consomptifs graves ont de 2 à 4 gr. de créatine; la créatinine peut être diminuée. Dans le diabète simple, la créatine manque et la créatinine est normale. La créatinurie serait donc ici un bon élément de pronostic. M. Marcel Labbé et ses élèves poursuivent actuellement leurs recherches à ce sujet.

Marcelle Wahl, après Mellamby et Lefman, a trouvé l'apparition de la créatine et la diminution de la créatinine dans les cirrhoses.

Wahl a également montré que dans les ictères catarrhaux, il y avait à la fois créatine et hypercréatininurie. Dans les cancers : créatinurie à gros chiffres d'après Van Hoogenhuyse et Verplœgh. Mlle Wahl distingue deux cas : 1° le cancer du foie sans métastase : pas de créatine; 2° cancer du foie avec métastase : créatinurie à gros chiffres.

Enfin dans des cas de vomissements du type cyclique acidosique, Wahl a également observé de la créatinurie, montrant une fois de plus que presque toujours l'acidosurie, symptôme sympathicotonique s'accompagne de créatinurie.

Manouchine a observé une hypercréatininurie dans la fièvre typhoïde. Il faut savoir, d'autre part, que ces substances créatiniques sont en rapport avec la vie génitale de la femme.

Hedley, Gammeltoff, Vakilendo ont montré que la créatine est augmentée dans l'urine après la menstrua-

tion et peut disparaître ensuite progressivement. Elle augmente aussi par la grossessse et après l'accouchement (Shaffer). Perassi a noté aussi l'augmentation de créatine dans ce cas, augmentation qui trouverait sa cause dans le placenta.

Tels sont les cas où l'élimination de la créatine, créatinine a été particulièrement étudie. Cet ensemble de faits semblent montrer, avec une régulaité frappante, que la quantité de corps créatiniques décélables semble varier parallèlement avec le tonus du Sympathique. Est-il prédominant, ces corps augmentent; vient-il à décroître, ces composés diminuent avec lui. Le cas de menstruation est particulièrement net. Pendant ses règles, la femme est en hypervagotonie, puis — brusquement — apparaît une sympathicotonie et une hypercréatininurie. Ensuite, progressivement, le tonus du parasympathique se relève et, parallèlement, l'hypercréatininurie disparaît pour faire place peu à peu à de l'hypocréatininurie.

II. — Créatinémie et critininémie

Les premiers, Folin et Denis présentèrent de nombreuses indications sur la teneur du sang en créatinine. Neubaur publiait peu après un cas d'urémie et Myers et Fine plusieurs cas de néphrite avec rétention marquée de créatinine. (En 1909 Shaffer et Remisot font savoir qu'ils n'ont observé aucune transformation de créatine en créatinine). D'après les conclusions de Hammett et reprises par Boukovala, la rétention de la créatinine dans le sang serait conditionnée par deux facteurs d'importances inégales : l'un *mécanique*, l'autre *rénal*.

Jeanbrau, Cristol et Nikolitch ont montré qu'une cause faisant obstacle pouvait provoquer une rétention *passagère* qui cessait au moment de l'ablation de cet obstacle (adénome prestatique). On trouve également la rétention

passagère dans le cas d'affections de la prostate, rétention qui cède à la cystostomie.

Le facteur rénal au contraire est cause de la rétention *durable*. Elle serait due, suivant Villain et Boukovala aux lésions du parenchyme rénal. Elle a la même pathologie que l'hyperazotémie, mais étant donnée la différence de pouvoir de concentration du rein pour ces deux substances, elle n'a pas la même signification. La créatinine étant la substance pour laquelle le rein a un pouvoir de concentation le plus grand, ce sera donc elle qu'on trouvera en dernier lieu, c'est-à-dire dans les stades terminaux des affections rénales. Elle aura donc une nette valeur pronostique dans les néphrites. Myers a fortement insisté sur cette notion qui, selon lui, doit rendre de grands services. Dans ce cas, il y a un rapport étroit et intéressant entre la rétention de l'urée et celle de la créatinine.

Mais le taux de rétention de la créatinine dans le sang serait un signe bien plus sûr de la diminution de la perméabilité rénale que le taux de l'urée et cela parce que, ainsi que nous allons le voir, la créatinine ayant une origine surtout endogène, sa formation est donc en théorie, constante; par contre l'urée ayant une origine exogène, sa formation subit de grandes variations suivant les régimes. Il est donc évident qu'une plus petite absorption d'éléments azotés diminuera le travail du rein, mais ne troublera en rien la quantité de créatinine formée. Le rein peut surmonter le handicap d'une grosse accumulation de créatinine. L'urée donne donc de bons renseignements, mais la créatinine fournit un signe plus sensible et fait mieux prévoir la terminaison de la maladie. Chaque fois que le taux de la créatininémie dépasse 50 mmgr. au litre d'une manière durable, le pronostic est presque toujours fatal. Dans ces néphrites, on arrive

à trouver des quantités énormes, jusqu'à 3 gr. et plus par litre.

Boukovala a montré que les affections cardiaques ne modifiaient en rien l'élimination des corps créatiniques. Il a émis la même opinion pour les affections du système nerveux. Nous avons vu plus haut que beaucoup d'auteurs étaient de l'avis opposé.

Au point de vue physio-pathologique, on a voulu établir d'autres rapports entre la créatininémie et les constantes uréo-sécrétoires. La créatinine, disent Mellamby et Boukovala, n'est retenue que lorsque les constantes sont fortement élevées.

Un rapport plus intéressant est celui de la créatininémie avec le rapport hémo-méningé.

En 1917, M. le Professeur Derrien a observé qu'une substance sans tropisme particulier et se trouvant dans le sang, dialyse dans le liquide céphalo-rachidien avec une rapidité inversement profortionnelle au poids moléculaire de la substance. Sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien varie également en raison inverse de la racine carrée de sa concentration isotonique. Ce rapport entre le taux de la substance dans le sang et le taux dans le liquide céphalo-rachidien est constant, pour chaque substance comme l'ont montré Cristol, Blouquier de Claret et Nicolitch. Boukovala a fait les mêmes recherches pour la créatinine. Il a trouvé que le plus souvent par la *moyenne* des résultats cette substance obéissait à la loi de Derrien. D'ailleurs Myers et Fine, sans connaître cette loi, avaient eux-mêmes fait des dosages comparés dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, et avaient trouvé des résultats se rapprochant de ceux obtenus théoriquement en les calculant en appliquant cette loi.

Une autre notion à connaître au point de vue physio-

pathologique est que cette substance est contenue avec des taux semblables dans le sang et dans les liquides d'épanchement.

Enfin il faut signaler les belles recherches de Rowe. D'après cet auteur, il existerait dans les parathyroïdes et les surrénales un ferment capable de détruire la créatinine. Cette action serait facile et pourrait expliquer le rôle de ces glandes, prévenant les accidents de tétanie qui, d'après quelques auteurs, seraient dus à une intoxication créatinique.

Frontaly a vu que chez le chien inanitié la créatine n'apparaissait que vers le quatrième ou le cinquième jour et en faible quantité. Au contraire, chez le même chien à qui on a fait auparavant la thyroïdectomie totale, la créatinine apparaissait directement et abondamment. D'autre part, le même auteur a montré que le chien normal et à jeun à 3/oo de créatinine dans son muscle. Au contraire, après thyroïdectomie, il y en a de 18 à 45/oo. Par contre aucune variation du taux de la créatinine dans le sang après cette opération. Or Lyon a vu que la sécrétion thyroïdienne excitait le Vague. Si celui-ci devient déficiant par ablation de la glande, l'orthosympathique prédomine et l'hypercréatininurie apparaît.

Ces deux belles études montrent la relation nette qui semble exister entre la production de créatine dans l'organisme et l'activité des glandes à sécrétion interne plus haut citées.

III. — Rôle du foie et du rein dans le métabolisme des corps créanitiques

Underhill et Kleiner pour l'hydrazine, Mendel et Rose pour le phosphore, ont montré avec Lusk que l'empoisonnement par ces substances détermine un apparition

de créatine et une diminution de créatinine. Franck et Issac ont trouvé que dans les cas d'intoxication par le phosphore il n'y a pas de sucre dans le sang. Wendel et Rose, rapprochant ces deux faits, font remarquer une fois de plus la coïncidence de la non utilisation des hydrates de carbone avec la créatine.

Howlands et Richard, Ludsay ont trouvé de la créatininurie dans le cas de chloroformisation. Saladin et Zaleski, London et Boljarski ont montré qu'après l'établissement d'une fistule d'Eck chez un chien, l'élimination de corps créatiniques demeurait normale. Mais cette expérience n'a aucune signification puisque cette fistule ne supprime pas le rôle du foie dans le métabolisme. Gottlieb, établissant une circulation artificielle sur le foie, a montré une formation de créatine.

Wellamby, allant contre les résultats de Myers et Fine a établi que l'autolyse de fragments de foie ne donnait aucune créatine.

Le foie paraît donc jouer un rôle dans le métabolisme pourvue de ces substances n'empêche pas leur élimina- de ces substances.

Gottlieb montre que la circulation artificielle dans le rein donne une diminution de créatine. Celle-ci se transformerait en créatinine.

Scaffidi a trouvé au cours de la circulation artificielle d'un liquide contenant de la créatine que le rein survivant du chien élimine une urine contenant de la créatine à une concentration nouvelle; il n'y a donc pas filtration simple par les glomérules, mais séparation spécifique de la créatine par les canalicules. Une partie de la créatine qui arrive au rein est détruite, mais il n'y a pas trace de créatinine dans la sécrétion rénale, ni dans le liquide circulant, même au bout de 6 à 8 heures de circulation.

CHAPITRE IV

ORIGINE DES CORPS CRÉATINIQUES DANS L'ORGANISME; LEUR MÉTABOLISME ET LEURS RAPPORTS AVEC LES TISSUS MUSCULAIRES

§ I. — Origine

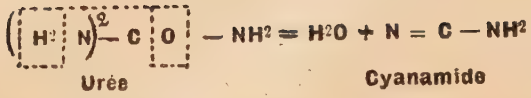
On ignore encore les phénomènes de synthèse et le dédoublement qui président dans l'organisme à la formation de ces corps. Et cependant une alimentation dépourvue de ces substances n'empêche pas leur élimination constante. Leur formation a donc bien lieu aux dépens des matières se trouvant dans l'organisme.

On se rappelle la synthèse de la création par Volhard que nous avons donnée plus haut. On part de la cyanamide et de la sarcosine.

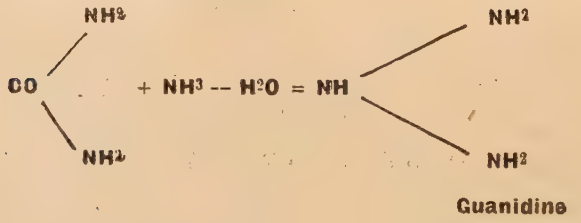
$$N = C - NH^2 + NH(CH^3) - CH^2 - COOH = NH \begin{cases} NH^2 \\ N(CH^3) - CH^2 - COOH. \end{cases}$$

Cyanamide — Sarcosine — Créatine

On remarque d'autre part que la cyanamide est un anhydride de l'urée.



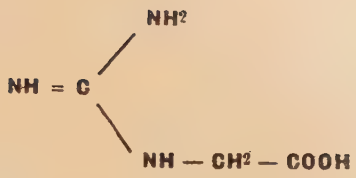
D'autre part, de la même façon la guanidine, produit de dédoublement de la guanine peut s'unir à la sarcosine pour donner de la créatine d'après Horbaczewski. Cette guanine elle-même provient de l'union d'une molécule d'ammoniaque à une molécule d'urée avec élimination d'eau.



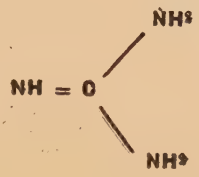
On voit donc par ce mécanisme que la création peut dériver de l'urée elle-même. En passant à travers le rein, elle se transforme en créatinine.

On remarquera d'autre part la similitude chimique que présente la créatine créatinine avec des corps tels que la *glycocyamine*, la *guanidine* et l'*arginine*. Cette parenté a amené à rechercher si ces corps introduits dans l'organisme provoquent l'apparition d'hypercréatinurie ou d'hypercréatininurie.

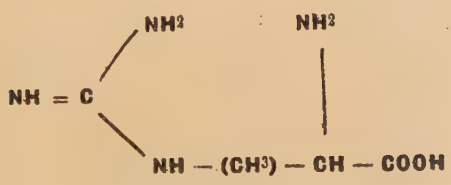
Nous avons déjà vu que la glycocyamine :



en se méthylant donne la créatine. Que d'autre part la guanidine :



et surtout l'arginine :



ont des formules de constitution se rapprochant de celles des corps créatiniques.

Van Hoogenhuyze et Verplœg, Jaffet ont vu que l'ingestion d'arginine n'augmente pas l'élimination de créatinine. Jaffet, Palladin et Wallenberger ont observé que

l'ingestion de glycocyamine par le lapin s'élimine en partie par l'urine. Mais que l'autre partie, environ 15 o/o, fixe du méthyle dans l'organisme et s'élimine à l'état de créatinine. Cette méthylation de la glycocyamine paraît avoir lieu dans les muscles.

Inonge, connaissant les recherches de Jaffet et de Duner, a voulu leur donner une base expérimentale, ainsi qu'à la théorie de Gras et Steembock qui prétend que la créatine se formerait par méthylation de la guanidine, qui proviendrait elle-même de l'arginine résultant de la dégradation des protéines. Pour cela il montre qu'au cours de l'autolyse du foie de chat, la formation de la créatine est augmentée par une adjonction d'arginine. D'autre part, au cours d'une circulation artificielle dans le foie de liquide de Ringer tenant en solution de l'arginine, la teneur du foie en créatine augmente. La créatine pourrait donc bien se former aux dépens de l'arginine.

Par contre Mellamby a repris les expériences de Jaffet et de Duner et n'a trouvé aucune augmentation de la créatine du muscle après l'absorption de glycocyamine.

Baumann et Marqker ont vu que s'ils mettaient des muscles en contact avec de la glycocyamine, de l'arginine par circulation artificielle, il n'y a aucune augmentation de la teneur du muscle en créatine.

Tous ces résultats sont contradictoires; la question reste donc obscure et est entièrement à résoudre.

§ II. — **Métabolisme et rapports avec le tissu musculaire**

Folin a montré par une expérience classique sur l'homme nourri de crème et d'amidon que la créatine a bien une origine endogène, ainsi d'ailleurs que Mendel

et Rose l'ont vu sur le lapin et Mac Collum sur le porc. Cette créatinine étant éliminée en quantité *constante*, est un témoin constant du métabolisme en général, ou d'un métabolisme particulier qu'on ne connaît que fort peu. On a d'abord considéré le muscle, puisque ce tissu est le plus riche en créatine.

Mellamby prétend que le muscle a, chez l'animal vivant, une teneur fixe en créatine de 3 à 4 o/o suivant l'espèce. Mellamby, Myers et Fine ont montré que chez l'animal adulte l'ingestion ou même l'injection de corps créatiniques ne modifient pas la teneur du muscle en ces substances. Au contraire, chez un animal jeune, le taux de la créatine du muscle dans ces conditions croît rapidement. Mellamby remarquant que cet accroissement coïncidait avec le développement du foie prétend pouvoir, de ce fait, prouver que cet organe joue un rôle dans le métabolisme de ces substances.

Mendel et Rose prétendent que la créatinine des inanitiés serait due à un trouble survenant dans le métabolisme des muscles.

Une question longuement controversée, et non encore résolue, est de savoir s'il y a de la créatinine dans le muscle. Ce problème est excessivement difficile à résoudre à cause de la très grande facilité de transformation de la créatine en créatinine. Les tissus sur lesquels on opère sont toujours des tissus morts, par conséquent ayant subi de nombreuses modifications chimiques et qui se trouvent toujours dans des conditions anormales quand on étudie leur constitution. On conçoit donc que cette transformation ait pu être provoquée même sans l'interventin des microbes.

Mellamby, Paton, Scaffidi, Grandley, Woods prétendent qu'il n'y a jamais de créatinine dans le muscle.

Folin et Denis, Shaffer pensent au contraire que cette

substance est présente dans ce tissu. Cabella dit que l'examen des muscles d'animaux d'espèces très variées, telles que bœuf, chien, poulet, canard, poulpe, etc., montrent que la créatine est un constituant constant des muscles et que la créatinine s'y trouve parfois. La teneur est la plus élevée dans le muscle strié; vient ensuite le cœur, puis les muscles lisses. Chez les oiseaux, les muscles thoraciques sont plus riches en créatine que ceux des membres.

Myers et Fine pensant également que chez une même espèce la teneur du muscle en créatine est constante, il semblerait que cette teneur est caractéristique de l'espèce : 0.52 o/o chez le lapin, 0.45 o/o chez le chat; 0.37 o/o chez le chien et 0.39 o/o chez l'homme. Il semble de même que l'élimination de la créatinine urinaire est en rapport avec la teneur du muscle en créatine. C'est ainsi que cette excrétion est plus élevée chez le lapin, chez le chien que chez l'homme. Cette notion fort importante sera interprétée plus loin. Elle peut permettre de comprendre la constance de la sécrétion quotidienne de créatinine que Folin a démontrée. Enfin Myers et Fine disent qu'il y a toujours le même rapport entre la créatine totale du corps et la créatininurie.

Hammett pense que dans les muscles il n'y a cependant aucun ferment qui aide ou empêche la créatine de se transformer en créatinine. L'auteur pense que cette transformation est une catalyse, mais dont l'agent catalyseur serait le muscle lui-même : ce serait une biocatalyse.

A. — *Travail musculaire et fatigue; métabolisme.*

En 1847, Liebig publia une première et célèbre observation. Il y vit que le muscle d'un renard tué à la

chasse contenait dix fois plus de créatinine que le muscle du même animal à l'état normal.

Plus tard Sarokow, Monari et Moitessier rapportent des faits semblables et observent en plus la transformation de la créatine en créatinine. Cependant on ne doit tenir que peu compte de ces résultats. A cette époque, en effet, la méthode de dosage de Folin n'était pas connue; il est légitime d'avoir des doutes sur la précision du procédé alors employé.

Depuis d'autres recherches ont été faites et les résultats obtenus sont très variés.

La majorité des auteurs pensent que le travail musculaire agirait sur le métabolisme des corps créatiniques

Weber montre qu'un cœur étant soumis à une circulation artificielle, le liquide circulant s'enrichit en créatine et créatinine. Au contraire le cœur au repos ne donne aucun de ces deux corps.

Brown, Graham et Cathcart montrent que l'excitation des muscles de grenouille donne de 7 à 12 o/o d'augmentation dans le taux de la créatine.

Van Hoogenhuyze et Verploech ont constaté que l'élimination de créatine était nettement plus forte pendant le jour que pendant la nuit. Ils ont pensé que cette différence venait de la différence d'activité musculaire pendant ces deux périodes. *Nous pensons, nous, que ce fait provient de ce que l'action orthosympathique est prédominante le jour et cède la place la nuit à l'action du vague.*

Ainsi il ne suffit pas de dire que toute usure du muscle par travail, fatigue, fièvre, exalte l'élimination de la créatinine. Les nombreuses expériences que nous venons de voir ont montré que la question était beaucoup plus complexe.

Shaffer et Spriggs pensent que l'élimination de créati-

nine est en rapport avec *l'énergie potentielle du muscle* Plus un muscle est développé, plus la formation de créatinine est grande. Ce que Shaffer exprime : « The intensit of the process appears to depend the muscular efficiency of the individual. » La diminution de cette élimination dans les maladies ne proviendrait que de la diminution de capacité du travail des muscles.

Spriggs estime au contraire que la créatinurie est en rapport avec le métabolisme du muscle et non avec sa capacité de travail.

Folin et Denis ont prétendu que la créatine n'existerait pas dans le muscle à l'état vivant, mais serait un produit « post mortem ». Cependant, les muscles, ainsi d'ailleurs que le foie et le rein, semblent bien contenir de la créatine ainsi que le montrent l'autolyse et ses tissus.

D'autre part, nous avons vu que le foie paraît jouer un rôle dans le métabolisme créatinique car, en circulation artificielle, cet organe produit et détruit la créatinine comme l'ont montré Gottlieb et Stagassinger. Cette transformation de créatine en créatinine est en rapport, nous l'avons vu, avec le métabolisme des hydrates de carbone. Pour Mellamby, le foie fabriquerait de la créatinine dont une partie servirait à former la créatine des muscles.

On pourrait donc penser avec Wahl et Lambling : « Que le muscle et le foie jouent un rôle important dans le métabolisme des corps créatiniques ». En effet, le rapport étroit qui existe entre l'élimination des hydrates de carbone ne fait qu'appuyer cette manière de voir, le tissu musculaire intervenant, en effet ainsi que le foie, pour une large part dans la transformation de ces hydrates de carbone. Enfin, notons encore quelques notions que Ando semble avoir précisées, quant à la

transformation dans l'organisme de la créatine en créatinine.

Il pense que dans les tissus musculaires il n'y a aucune créatinine pré-formée, mais qu'elle apparaît au contraire au cours de l'autolyse de ces tissus. On trouve donc une formation de créatinine avec diminution de la créatine initiale. Cette transformation serait en rapport avec l'acidité du milieu.

Il serait intéressant de connaître le rapport du métabolisme musculaire avec le métabolisme des substances considérées. Bénédict et Ostekberg se sont appliqués à le montrer. Ils injectent à des chiens 1 gr. 2 de phoridzine en suspension dans 17 cmc. d'huile d'olive. On sait qu'une pareille intoxication a pour effet de provoquer une perte complète des hydrates de carbone et en même temps une diminution considérable d'azote et de créatine provenant des tissus. Si la créatine tire son origine, comme on l'admet, de la destruction du tissu musculaire, tout apport de protéine épargnant cette destruction provoquera donc une diminution de l'excrétion de créatine; cet apport de protéine ne devra pas modifier d'une façon appréciable cette créatinurie, si au contraire la créatine est sous la seule dépendance de l'utilisation hydro-carbonée.

Les animaux, à la suite de l'injection décrite plus haut, reçoivent une alimentation de fibrine lavée ou de cœur de bœuf broyé et également minutieusement lavé avec de l'eau distillée. Auparavant, ces chiens avaient jeûné deux à trois jours. Les expériences montrent que la créatinurie peut être maintenue d'une façon indépendante de la destruction des tissus. Si d'autre part on analyse le tissu musculaire de ces animaux, on constate que la créatine éliminée ne vient pas du muscle. La créatine est donc formée parallèlement à celle du

muscle, en quantité assez abondante, dans l'organisme. Normalement, la plus grande partie est soit utilisée, soit détruite. Et, disent ces auteurs, *si la créatinine est le produit ultime du métabolisme de la créatine, la quantité éliminée ne représente qu'une partie très faible* de la créatine normalement formée.

D'autre part, certains auteurs comme Johnson ont prétendu que la créatinine du muscle était différente de celle de l'urine par la forme cristalline, la teneur en eau de cristallisation, la composition des sels auriques, l'action de l'éther, etc... Contrairement à ces affirmations, Woerner établit que ces différences n'existent pas et que toutes les créatinines sont identiques, quelle qu'en soit l'origine.

B. — *Tonus musculaire et corps créatinique.*

Enfin, un certain nombre d'auteurs ont montré que chaque fois qu'il y avait hypertonus, il y avait hypercréatininurie correspondante. Pekelharing et Van Hoogenhuyze pensent que ce fait provient de ce que, pendant l'hypertonus, les protéines se décomposeraient pour fournir de l'énergie et que le produit de ce métabolisme serait la créatine. On voit là un effet catabolique reconnu généralement à l'orthosympathique.

Van Hoogenhuyze et Von Doesch ont vu une importante créatinurie au cours des crises d'éclampsie, c'est-à-dire d'état orthosympathique. Gibson et Martin ont étudié une série de myopathies. Ces auteurs ont constaté que dans un cas avancé de distrophie musculaire hypertrophique progressive, la créatine ingérée était promptement et complètement éliminée, surtout à l'état de créatine et, pour une faible portion, à l'état de créatinine. L'excrétion de créatine et, à un moindre degré, celle de créatinine est augmentée par de fortes

quantités de protéines dans le régime et par un métabolisme protéique important. La substitution à une partie des protéines de la ration de l'édestine riche en arginine n'a pas augmenté l'excrétion des créatines. L'hordéine augmente l'élimination de l'azote totale de l'urée, mais reste sans influence sur la créatine. La glycocyamine est en partie convertie en créatine.

Quaglarello a montré les effets de la vératrine sur le muscle. Il montre l'accroissement rapide de la créatine du muscle et de la créatinine. Harvel et Duke ont vu que l'empoisonnement par la sinchonine, qui détermine l'augmentation du tonus, est accompagnée d'une hypercréatinurie. Des expériences plus nettes ont précisé le rapport qu'il y avait entre le tonus musculaire et la créatinine et créatine.

Pékelharing a montré que le muscle paralysé par suite de la section de son nerf contient toujours moins de créatine que le muscle à l'état de tonus normal. Si le tonus est à nouveau augmenté par immersion du muscle dans une solution de Ringer contenant de la vératrine, la production de créatine redevient plus forte. Si l'on provoque de la rigidité cadavérique, par immersion dans l'eau chaude, la créatine augmente. Le même auteur a fait l'expérience suivante : Un sujet sain est soumis à un régime sans créatine ni créatinine. De temps à autre, il accomplit une marche de 4 heures et par une attitude énergique, il provoque le tonus d'une partie de ses muscles. On constate une hypercréatininurie pendant le tonus provoqué et aucune augmentation de l'élimination de cette substance pendant la contraction de la marche.

Scaffidi reprenant des expériences de ce genre montre qu'un travail modéré ne provoque point l'augmentation de la créatinurie, mais un travail excessif de plu-

sieurs jours trouble considérablement l'élimination de cette créatinine. Cette élimination n'est pas proportionnelle à la quantité de travail musculaire dépensé, mais elle est en rapport avec la tonicité du muscle. Enfin, et c'est une des rares observations que nous ayons pu relever et qui s'occupe de tonus musculaire et de créatininémie, Hammlett publie deux très jolis car d'hypercréatinémie et d'hypercréatininémie provoqués par de la stupeur catatonique. Cet auteur a vu l'augmentation de la créatine et créatinine dans le sang apparaître au moment où le tonus normal est rétabli. Ici le cas est typique, car nous reconnaissons l'action primordiale que joue le sympathique.

Henderson a trouvé un accroissement de la créatine des muscles dans la paratyphoïde tétanique du chien et Plouwis, Raper et Denis ont observé un accroissement d'excrétion de créatinine dans le tétanos.

Salkard et Rieger ont vu qu'une injection de caféine au lapin provoquant un hypertonus, provoquait également une hypercréatininémie ; or nous savons que la caféine est orthosympathicotonique.

Wahl, chez des blessés de guerre contracturés, a également trouvé une très forte élimination de créatinine, surtout après une fatigue.

En résumé, il semble que si l'extrême fatigue et la tétanisation augmentent la créatininurie, mais dans de faibles proportions, l'état du tonus par contre influe fortement sur le métabolisme des corps créatiniques.

Van Furth, Schwartz sont les seuls qui aient soutenu que le travail n'a aucune influence sur le métabolisme créatinique.

Il nous semble commode de faire remarquer que, dans tous les états pathologiques où le sujet est cliniquement orthosympathique, la créatininurie est aug-

mentée et qu'au contraire, quand le malade est vagotonique ou ce qui, cliniquement, est équivalent, hypo-orthosympathique, la créatininurie diminue.

Personnellement, nous avons voulu rechercher dans les cas pathologiques du tonus, tels que Parkinsoniens de toutes natures, hémiplégies, hypo ou hypertoniques, épileptiques après leurs crises, déments agités à mouvements choréiques, etc..., quels étaient les troubles du métabolisme de la créatine et de la créatinine. Nous avons donc, à des moment choisis comme nous l'exposerons, systématiquement dosé chez ces malades, ces substances, et dans le sang et dans les urines.

Mais nous avons également, pour chacun de nos malades, recherché, à l'aide des méthodes habituelles, l'état du tonus de l'holosympathique. Nous décrirons ces méthodes de recherches après avoir donné celles relatives aux corps créatiniques.

QUATRIEME. PARTIE

TECHNIQUE DES MÉTHODES EMPLOYÉES POUR LE DOSAGE DES CORPS CRÉATINIQUES ET POUR LA RECHERCHE DES TONUS HOLOSYMPATHIQUES

NOS PREMIÈRES RECHERCHES ET NOS RÉSULTATS

CHAPITRE I

MÉTHODES EMPLOYÉES POUR LE DOSAGE DES CORPS CRÉATINIQUES

Les anciennes méthodes, telles que les méthodes de Salkowski ou de Nubauer, et qui présentaient de fortes causes d'erreurs ont été complètement abandonnées depuis la méthode colorimétrique de Folin.

§ I. — Créatinine

A) *Dans le sang.*

Deux procédés sont actuellement employés : le procédé de Folin qui a l'inconvénient d'exiger une plus grande quantité de sang, quantité qu'il est souvent malaisé de se procurer. Puis le procédé Folin, rectifié et complété par Myers, qui est plus simple et qui est celui que nous avons constamment employé au cours de nos recherches.

Folin utilise comme étalon une solution connue de créatinine, acide picrique et soude. La technique est la suivante : On met 10 cm³ de sang dans un ballon de 50 cm³. On complète le volume à l'aide d'une solution saturée d'acide picrique. On ajoute un gramme d'acide

picrique sec; on agite; on laisse reposer 10 minutes, puis on centrifuge et on filtre.

On prépare l'étalon avec une solution contenant 1 milligramme de créatinine et on complète le volume dans un ballon de 50 cm³ avec la solution saturée d'acide picrique.

On prend alors un volume donné du filtrat et un volume égal de solution étalon. On ajoute à chacun d'eux 5 cm³ de solution de soude à 10 %. Après 10 minutes, on fait la lecture au colorimètre de Duboscq en mettant la cuve qui contient l'étalon à la graduation 20.

Ce chiffre, divisé par le chiffre qui correspond au liquide à doser, les teintes étant jugées égales, donne en centigrammes la quantité de créatinine par litre de sang.

Myers a donné plusieurs modifications à cette méthode. Une seule a été retenue : au lieu de faire la première dilution du sang avec de l'acide picrique, il préfère employer de l'eau distillée. Voici sa méthode telle que nous l'avons employée et telle qu'il l'a donnée dans son « Pratical Chemical Analysis of Blood ».

On ajoute 5 cm³ de sang oxalaté à 20 cm³ d'eau distillée mise dans un tube centrifugeur. On remue avec une baguette de verre jusqu'à ce que le sang soit complètement hémolysé. On ajoute ensuite un gramme d'acide picrique sec, quantité qui est suffisante pour précipiter toutes les protéines et pour saturer la solution. On remue cette solution jusqu'à ce qu'elle soit d'une teinte uniformément jaune verdâtre, puis encore à intervalle pendant 30 à 40 minutes. Après cela on centrifuge et on filtre.

On prend 10 cm³ de ce filtrat et on ajoute 0 cm³, 5 d'une solution de soude à 10 %.

On prépare trois étalons de la façon suivante :

On a trois solutions témoins de créatinine dans l'acide picrique, au taux respectif de 0 mgr. 3 - 0 mgr. 5 - 1,0 mgr. de créatinine dans 100 cm³ d'acide picrique. On prend 10 cm³ de chaque et on ajoute 0 cm³ 05 de solution de soude à 10 %.

On choisit alors le tube témoin qui se rapproche le plus possible de la valeur de l'intensité de la couleur du tube inconnu et on le place à la division 15 du colorimètre de Duboscq. Il faut, avant de comparer, laisser les couleurs se développer pendant 8 minutes. La formule suivante sert aux calculs :

$$\frac{S}{R} \times S_1 \times D = \text{en milligrammes la créatinine, pour}$$

100 cm³ de sang, et dans laquelle S représente la hauteur de l'étalon (c'est-à-dire le chiffre de la marque où il se trouve au colorimètre, 15 dans le cas présent) R à la position de l'inconnu sur le colorimètre S_1, la concentration du tube témoin en créatinine et D la dilution du sang.

Par exemple : avec la lecture de 15 millimètres, un tube de 0 mgr. 3 et un sang d'une dilution de 5, la formule sera : $\frac{15}{15} \times 0{,}03 \times 5 = 1$ mgr. 5 de créatinine pour 100 cm³ de sang.

Nous verrons plus loin les précautions à prendre pour que cette méthode, relativement simplement, donne de bons résultats.

B) *Dans l'urine :*

Ici encore, nous avons utilisé la méthode de Folin. Cette méthode est basée sur la réaction des colorations que donne la créatinine avec l'acide picrique en présence de soude. Cette réaction est la réaction de Jaffé. Cette teinte rouge orangé est, comme intensité, proportionnelle à la quantité de créatinine. On la compare aisément à l'aide du colorimètre de Duboscq à la teinte d'une solution de bichromate de potassium.

La technique est la suivante :

On a besoin :

1° D'une solution saturée d'acide picrique;

2° D'une solution de soude à 10 %; d'une solution normale de bichromate de potassium.

On remplit à moitié l'une des cuves du colorimètre et on met des cuves de façon que l'épaisseur soit égale à 8 mm. sous laquelle on regarde le liquide.

On met d'autre part dans un ballon jaugé de 500 cm³ :

10 cm³ d'urine;

15 cm³ d'une solution d'acide picrique;

10 cm³ de la solution de soude.

On agite et on laisse reposer dix minutes pour que la coloration vienne bien. On complète à 500 cm³ avec de l'eau. On agite pour homogénéiser et on emplit à moitié la seconde cuve du colorimètre. On lève cette cuve à l'aide de la vis jusqu'à ce que l'égalité de teinte soit obtenue.

On sait d'autre part que les hauteurs de liquide sont inversement proportionnelles au poids des substances colorées dissoutes, et qu'une épaisseur liquide de 8 mm correspond à 10 mgr. de créatinine par 10 cm³ d'urine. On a donc :

$$\frac{X}{8} = \frac{10}{D} \text{ ou } X = \frac{8 \times 10}{D}$$

D étant la hauteur sur le colorimètre de l'inconnu.

On peut également dire qu'en divisant 8 par la hauteur de l'inconnu on a en grammes par litre la créatinine de l'urine.

§ II. — Créatine

A) *Dans le sang.*

Ce dosage est le dosage de la créatinine totale, c'est-à-dire de la somme de la créatinine pré-formée et de la créatinine provenant de la transformation de la créatine sous l'influence de la chaleur.

Méthode de Folin.

On verse dans un ballon 10 cm³ de filtrat obtenu en vue du dosage de la créatinine. On porte le ballon dans l'autoclave et on le laisse 20 minutes à la température de 120° ou 10 minutes à la température de 155°. On met ensuite dans un tube de 25 cm³ et on complète le volume avec la solution d'acide picrique et 1 cm³ 25 de solution de soude.

On prépare deux solutions-étalons. L'une contient 1 milligramme de créatinine pour 100 cm³ de solution picrique; l'autre, 0 mgr. 2. A 20 cm³ de chacune de ces solutions, ajouter 5 cm³ de soude.

On met l'étalon à la graduation 10. Ce chiffre de graduation de l'étalon est divisé par celui qui correspond au liquide à doser. On multiplie ce quotient par les deux coefficients 1,25, puis 0,5, — 1 ou 2 suivant l'étalon employé, et on a ainsi en milligrammes la quantité de créatinine totale pour 100 cm³ de sang.

B) *Dans l'urine.*

Principe. — La créatine ne donne pas la réaction de Jaffé. Aussi, comme pour le sang, on transforme par la chaleur la créatine en créatinine. Nous nous sommes servis du procédé de Bénédict et de Myers.

On chauffe à l'autoclave à 120° pendant 20 minutes 10 cm³ d'urine additionnée à 10 cm³ d'acide chlorhydrique normal. On laisse refroidir et on neutralise. Puis on dose la créatinine par la méthode décrite ci-dessus. Par une simple soustraction, il est ensuite aisé de trouver la créatine.

§ III. — **Pratique spéciale à suivre et causes d'erreurs à éviter**

Dans le procédé de Myers, pour doser la créatinine dans le sang, le point le plus important est la purification de l'acide picrique. Nous nous sommes servi pour ce faire simultanément de deux méthodes dont la seconde cependant a nos préférences, surtout à cause de son plus fort rendement.

La première est la méthode de Halverson et Bergein. La seconde est la méthode de Bénédict dont le rendement atteint 90 %. La voici :

On met dans un récipient en verre de Bohème, d'une contenance de 2 litres : 400 grammes d'acide picrique du commerce et un litre de benzine très pure. On fait bouillir longtemps et énergiquement sur un bain de sable électrique. Par l'ébullition l'acide picrique se dissout en totalité, laissant au fond du vase des impuretés et de l'eau qui se déposent au repos. On verse à chaud le mélange sur un papier-filtre, en ayant soin de laisser au fond du récipient l'eau et les impuretés. Au bout de 15

à 20 minutes, on couvre le récipient qui a reçu le filtrat, puis on le réchauffe au bain de sable électrique jusqu'à ce que l'acide picrique soit à nouveau dissous. On laisse alors ce récipient se reposer de 10 à 24 heures. L'acide picrique s'est alors cristallisé sur les parois en longues aiguilles jaunes. On enlève l'excès de benzine par décantation et on laisse égoutter 20 à 30 minutes. On fait sécher l'acide picrique, soit à l'étude à 80°, soit à l'air libre, puis on le réduit en poudre en le pilant *légèrement*.

Folin et *Doisy* ont donné un procédé pour vérifier une solution saturée de cet acide, vérification qu'il est prudent de faire de temps en temps.

On met 1 cm^3 de soude à 10 % dans 20 cm^3 de solution saturée. Au bout de 15 minutes, la couleur du picrate alcalin ainsi obtenu ne doit pas être plus de deux fois plus foncée que celle de la solution saturée d'acide picrique.

Tout au début de nos recherches, nous avons remarqué que certaines causes d'erreurs se glissaient assez facilement dans les analyses.

Il importe d'abord de ne pas laisser trop longtemps la couleur se former lorsque l'on a ajouté la solution de soude dans les cuves du colorimètre. Passé un quart d'heure, nous avons relevé des erreurs de l'ordre du dixième. Il faut donc être très strict sur l'observation de temps de 8 minutes prescrit par les auteurs. De même pour la recherche dans les urines.

Dans ce milieu, il faut en outre savoir : 1° Que si les urines appartiennent à un diabétique et par conséquent si elles contiennent du glucose, il faut laisser 15 minutes à la couleur pour se former; 2° si, au contraire, il y a présence de corps acétoniques, il faut réduire le temps de contact et ne pas dépasser 6 à 7 minutes.

CHAPITRE II

DES RECHERCHES VÉGÉTATIVES EN GÉNÉRAL

Notions préliminaires

Nous avons pour but de rechercher, parmi les sujets en hypertonus et en hypotonus musculaire et chez qui nous étudions le métabolisme créatinique, quel est l'état du tonus holosympathique. Pour avoir une connaissance aussi rigoureuse de cet état que le permettent les preuves de recherches actuellement connues, nous nous sommes astreint à *multiplier chez chaque sujet lesdites épreuves* et nous allons les décrire.

Nous savons déjà qu'un certain nombre de substances agissant électivement sur certains des systèmes de l'holosympathique peuvent renforcer ou diminuer son tonus. Mais elles peuvent avoir une action sur l'ensemble du système ou seulement sur une partie localisée. Celles qui agissent sur l'ensemble du système sont appelées par Barger et Dale, *mimétiques*. En somme on peut dire que toute partie d'un système est en « état d'affinité pharmacologique », avec au moins deux produits de substances opposées.

Les substances pharmacotropiques ont un point d'action varié dont la situation anatomique peut être en rapport avec le sens général de son action. D'après ce que

nous avons dit de la constitution et de la physiologie de ces systèmes, on se rend compte que l'holosympathique peut être atteint, soit au *centre cellulaire*, soit à la *synapse*, et là seulement. On constatera que plus le siège de l'action est central, moins l'effet sera limité et électif Je veux dire par là que si la substance envisagée agit sur le centre cellulaire, un neurone ou un ganglion parenchymateux, l'effet sera plus nettement limité que si un neurone d'un ganglion paravertébral est atteint.

Il sera également intéressant de savoir, suivant quel mécanisme agissent ces agents pharmacologiques. Le problème est difficile. On connaît cependant l'action du calcium et des solutions hyper et hypotoniques sur les systèmes organo-végétatifs. On se rend compte que pour que cet agent agisse sur la terminaison nerveuse, il faut qu'il traverse la m embrane cellulaire; nous avons donc ici les phénomènes de perméabilité cellulaire que nous avons déjà vus comme étant commandés par des influences d'ionisation. Meyer, Straub, ont effectué des recherches sur la muscarine et les narcotiques; Koch et Wassermann sur la strychnine. De cet ensemble de recherches, deux théories sont nées :

L'une, surtout soutenue par Langley, est chimique; elle admet que la molécule protoplasmique est une substance susceptible de se combiner avec le produit d'action élective. L'autre hypothèse, de Keith, est physique. Elle suppose que la substance analogue de la membrane synaptique et qui sépare la terminaison nerveuse du tissu innervé peut varier dans sa perméabilité à l'influx nerveux suivant son état électronique. L'effet de l'innervation varierait donc suivant la perméabilité de cette membrane. « Dans ces conditions, dit Guillaume, les drogues d'action élective ne seraient autre chose que des électrons ou des ions, ou encore des substances capables

de modifier la teneur de certaines parties des membranes intérieures en ces éléments. »

De tout cela, il résulte qu'une drogue peut produire les mêmes effets que l'influx nerveux. En dehors de ces substances, les toxines microbiennes produisent des effets analogues.

On a montré qu'il existait un rapport étroit entre la formule de constitution chimique d'une substance et son action pharmacologique. Dixon a, par exemple, montré que la série des *amines* a une action sympathomimétique d'autant plus intense que la série est plus élevée. Remarquons en passant que la créatine est une *glycocyamine* méthylée et sa formule chimique montre donc le rapport que cette substance doit avoir avec le Sympathique. Il faut remarquer qu'avec la variation de la formule de constitution varient également les propriétés physiques. Ainsi la théorie de Keith peut toujours être vraisemblable.

L'effet des substances pharmacologiques varie évidemment avec la dose employée, mais il varie aussi avec le mode d'administration. Qu'il nous suffise de dire que l'injection intra-veineuse possède l'efficacité la plus grande suivie de près par l'injection intra-musculaire. Il faut avoir soin de vérifier les émonctoires, car leur mauvais fonctionnement pourrait provoquer des accidents par accumulation. Meyer pense que ces substances ne se répartissent pas également dans tout l'organisme, mais que la plus grande partie va se fixer dans les cellules électives où il faut qu'elle atteigne une concentration donnée pour avoir un effet net. On doit savoir aussi qu'une variation de la dose peut entraîner un effet diamétralement opposé.

Nous avons vu que les effets de la drogue dépendaient de la nature de la cellule où elle venait se fixer. L'effet

doit varier selon l'état actuel de cette cellule. Schimedeberg a en effet prouvé que l'action pouvait varier suivant l'état du tonus du système. Guillaume, à ce sujet, s'exprime ainsi : « Pour ce qui est de l'importance des effets physiologiques dans ses rapports avec l'état antérieur de l'organe et de ses composants physiologiques, on peut dire que dans l'état d'hypotonie ou d'atonie par inhibition d'un système sur un autre, l'action pharmacologique qui tend à provoquer un effet d'excitation sera faible, car l'excitation devra, avant tout manifeste, équilibrer l'action inhibitrice en cours; au contraire, dans l'état d'atonie de repos d'un système, l'effet de la substance qui tend à produire une action excitatrice sera importante, car il est entièrement utilisé. Enfin, dans l'état d'hypertonie, en période d'activité excitatrice, l'action pharmacologique qui tend à augmenter cette action prendra une importance considérable. »

Il existe des substances antagonistes, mais il faut distinguer entre l'antagonisme vrai et le pseudo-antagonisme; ce dernier existe quand une même substance produit des effets différents, soit parce qu'elle agit chaque fois sur un point particulier du système, soit s'il s'agit de deux substances dont l'une neutralise l'autre. Au contraire, les substances antagonistes vraies sont celles qui se combinent et, agissant sur les mêmes éléments, produisent des effets contraires. En général, pour l'antagonisme vrai le phénomène est reversible, c'est-à-dire que si l'on produit dans un système, à l'aide d'une drogue, une excitation, puis, — à l'aide d'une seconde drogue, — une inhibition, on peut, en se servant à nouveau de la première drogue, reproduire une excitation.

A l'aide de ces quelques connaissances générales, nous pouvons maintenant comprendre les procédés de recher-

ches que nous avons employés. Nous n'avons pas l'intention de faire ici une énumération de tous les procédés dont se sont déjà servis les auteurs, nous en avons établi un choix dont nous dirons les raisons, et nous détaillerons les méthodes retenues.

§ I. — **Méthodes les plus généralement employées**

1° Preuve d'exploration physiologique.

On a l'habitude de réunir en deux groupes les méthodes physico-physiologiques d'exploration clinique du système nerveux organo-végétatif :

A) Réflexes viscéraux provoqués mécaniquement;

B) *Modifications vaso-motrices provoquées mécaniquement.*

A) Depuis très longtemps, les auteurs avaient remarqué qu'à une excitation nasale pouvaient répondre des phénomènes spasmodiques nerveux. Gueneau de Mussy et Frankel en particulier avaient vu ce phénomène à propos de l'asthme des foins. Brown Sequard montre qu'une irritation des régions innervées par le trijumeau provoque le ralentissement du cœur et de la respiration. Knull, Czermack rapprochent les syncopes de l'anesthésie de ce fait, ainsi que les phénomènes provoqués par la compression du vague au cou.

En 1889, Franck réunissait toutes ces connaissances et montrait, par des expériences sur l'animal, les relations qui existent entre l'irritabilité nasale et les phénomènes ainsi produits sur les organes éloignés.

Enfin, en 1908, Dagnini et Aschner signalent en même temps le réflexe appelé ensuite : oculo-cardiaque. Ce

réflexe est très important et il sera le seul que nous étudierons un peu longuement.

Il faut d'abord savoir que la compression du globe oculaire produit des effets dans tous les organes sous la dépendance de l'holosympathique.

Il faut également connaître que la sensibilité du réflexe s'atténue par les recherches successives répétées à courts intervalles. Depuis Miloslowitch, Loeper et Mougeot, on connaît beaucoup mieux ce réflexe dans ses manifestations en clinique. Petzetakis a lui-même bien fixé sa physiologie; il pense que la voie centripète est le trijumeau; ces centres réflexes sont : d'un côté, la racine ascendante du trijumeau, et de l'autre, soit le noyau organique du vague qui a des connections avec la cinquième paire, comme le montre Ramon y Cajal, soit l'orthosympathique. Enfin la voie efférente et, dans le premier cas, les fibres modératrices du cœur, et dans le deuxième cas, les fibres accélératrices sympathiques. Aussi Guillaume pense-t-il : « que la réaction réflexe à une excitation est faite d'une double réaction asynchrone, chacune de ces réaction étant inverse de l'autre. » D'après cet auteur, le sens du réflexe est donc indiqué par la comparaison entre ces deux réactions; ceci peut être vrai dans certains cas, mais n'est pas facilement décelable en clinique et, pratiquement, on peut considérer que c'est la voie la plus simple et la plus excitable, c'est-à-dire celle en hypertonie qui donne son sens à la réponse cardiaque. Notons que la méthode, dite de prélèvement, de M. Laubry, ne donne pas satisfaction. Avec Laignel-Lavastine, nous pensons, après nos expériences personnelles, que point n'est besoin d'un oculo-compresseur, la pression exercée avec la pulpe du doigt, quand on a une certaine habitude, est suffisamment correcte et les résultats en sont satisfaisants.

Je sais bien que Michon, à la suite d'expériences, ainsi que Galap et Castelnau, pensent que le R. O. C. n'extériorise qu'un déséquilibre « localisé à l'innervation extrinsèque du cœur. Cette opinion, intéressante à connaître, n'est pas adoptée par la grande majorité des auteurs Laignel-Lavastine écrit en effet : « Le R. O. C. est plus qu'un syndrôme expérimental, c'est un excellent moyen de se rendre compte au moment considéré des degrés d'irritabilité réciproque du pneumogastrique et du sympathique. »

Pour notre part, nous pensons que ce reflexe donne de bons renseignements si on l'étudie systématiquement. Il n'est certainement pas infaillible et peut manquer chez un vagotonique, mais cela s'explique facilement par une lésion d'une de ses voies. La précision de ces renseignements est plus certaine si on enregistre les modifications du rythme cardiaque; mais telle quelle, si on ne lui demande qu'une présomption, une tendance de l'organisme au moment de sa recherche, le R. O. C. est de très bon secours. Nous l'avons employé régulièrement et nous donnerons dans un chapitre ultérieur notre technique.

Plusieurs autres réflexes sont connus : le réflexe oculo-respiratoire est simple à rechercher; sa technique est la même que pour le R. O. C. On note, s'il est positif, un rythme respiratoire ralenti et des inspirations plus amples; parfois une respiration spasmodique. Le réflexe oculo-vaso-moteur se traduit par un abaissement de la pression.

Je noterai pour mémoire :

— le réflexe oculo-œsophagique;

— le réflexe gastrique;

— le réflexe vésical;

— le réflexe naso-cardiaque de Weil;

— le réflexe palato-cardiaque de Longe,

— le réflexe d'Escat obtenu par traction du trague de l'oreille;

D'autre part, le réflexe de Tranhoffer Czermak, obtenu par compression du vague au cou.

Un réflexe soléaire, que Reboul-Lachaux définit: « Phénomène caractérisé par la diminution de l'amplitude de l'indice oscillo-métrique, sous l'influence de la pression méthodique de la région épigastrique. » Ce réflexe, qui est un réflexe pathologique, étudie l'orthosympathique.

Il faut savoir que tous ces réflexes et en particulier le R. O. C., peuvent être modifiés ou abolis par l'action des substances pharmaco-dynamiques.

D'autres épreuves existent :

L'épreuve de Somogyl. — Un sympathicotonique dont les yeux sont éclairés montre une mydriase à l'inspiration profonde, un myosis à l'expiration poussée. De cette épreuve je rapproche la 3e *d'Erben*, la seule pratique des quatre qu'il a décrites : si le sujet vagotonique fait de lentes et profondes inspirations et expirations, et les répète 20 fois environ, le cœur a tendance à se ralentir.

Epreuve de Walser. — Cet auteur, par inspirations forcées et continues obtient des résultats analogues au R. O. C.

Epreuve de Ruggeri. — Par le strabisme convergeant des yeux, l'auteur note des variations de pouls et de la tension artérielle.

Réflexe cilio-spinal. — Un pincement fait au cou provoque la mydriase du même côté.

Réflexe pilo-moteur. — S'obtient par pincement de la peau, avec une impression de chaud ou de froid.

Il faut, dans l'interprétation de toutes ces épreuves-réflexes se pénétrer de ce principe énoncé par Guillaume : « l'appareil sensitif déclanche dans l'appareil nerveux organo-végétatif une réponse qui exagère le sens de la disposition passagère ou permanente de l'équilibre des systèmes. »

B) Nous ne retiendrons que trois épreuves susceptibles de donner quelques renseignements précis : Strauss montre qu'un sujet, passant de la position assise à la position debout, peut voir le rythme cardiaque s'accélérer de près de 20 pulsations chez un sympathicotonique. Il dénomme ce phénomène *tachycardie orthostatique*. Dans la recherche de la tension artérielle, en dehors de sa mesure propre, on sait que lorsqu'on l'étudie par la méthode d'auscultation, il se produit au cours de la décompression de l'artère une série de bruits éclatants, vibrants. Barbier montre que chez les sympathicotoniques, c'est-à-dire lorsque l'artère est en hyperthonus, ces bruits sont exagérés; ils sont, au contraire presque abolis, dans le cas d'hypotonus artériel ou de vagotonie. On peut associer cette épreuve avec les épreuves pharmaco-dynamiques. Enfin, on peut rechercher les phénomènes de dermographisme, particulièrement prolongés et intenses chez les vagotoniques.

2° *Méthode d'exploration pharmaco-dynamique et chimique*. — La première notion en fut donnée par Eppinger et Hess. Il faudra se rappeler que nous avons dit que chaque substance élective a deux effets antagonistes et asynchrone, mais dont l'un est nettement prédominant; c'est cet effort prédominant qui donne le sens de l'action de la substance.

Nous avons vu également que la meilleure voie d'introduction était, pour Danielopolu, la voie intra-veineuse. Pour notre part, nous nous sommes systématiquement

abstenu d'opérer ainsi. Cette modalité doit être réservée à la thérapeutique. Dans un but expérimental, on ne peut exposer le patient au danger inhérent à cette méthode; nous avons préféré, en général, la voie intra-musculaire, d'un rendement très suffisant, et nous n'avons jamais eu les accidents infectieux qu'on lui reproche ordinairement.

Nous nous sommes servis de trois substances avec une technique que nous définirons plus tard; ces substances sont :

— l'*Adrénaline*, excitante du Sympathique,

— la *Pilocarpine*, excitante du vague,

et la *Belladone*, ou mieux : un de ses alcoloïdes, l'*Atropine*, inhibiteur du vague.

a) *Adrénaline :* Par son action élective sur l'ortho-sympathique, une dose donnée provoque, chez un sympathicotonique, la glycosurie, du tremblement, une sensation de soif par arrêt de la salivation et une élévation de tension artérielle, en même temps qu'une élévation du rythme cardiaque. Le R. O. C. est lui-même influencé et devient plus nettement inversé. Le même fait ne donne rien chez les vagotoniques et très peu de phénomènes chez le normal. Dresel et Selmann ont étudié la variation de courbe de la tension artérielle sous l'action de ce corps. Le résultat de cette étude est en contradiction avec les résultats cliniques.

Goetsch étudie, grâce à l'adrénaline, l'état d'hyperthyroïdisme, et il montre avec Falta et Rudinger, que la sensibilité à l'adrénaline est très diminuée chez les tyroïdectomisés. Maranon a nettement décrit l'action de l'adrénaline à la suite d'une injection sous-cutanée de cette substance. Il a particulièrement remarqué une tache blanche locale, une élévation de tension de 10 à 30 mm.,

et du rythme cardiaque de 10 à 30 pulsations à la minute; de la polypnée, de la sécheresse de la bouche, un besoin d'uriner urgent, des palpitations, de l'hyperglycémie, de la glycosurie.

b) Chez un hyperparasympathicotonique, l'injection de *pilocarpine* donne de la salivation, des sueurs, des nausées, du larmoiement, de la chute de la pression artérielle, du dermographisme et des ralentissements du pouls; il exagère généralement le R.O.C. Cette substance excite le vague.

c) Les signes de l'intolérance à l'*atropine* sont la tachycardie, la mydriase et de la sécheresse de la bouche, Chez un sujet normal ou sympathique l'effet est nul; chez un vagotonique, le R. O. C. devient normal, le rythme cardiaque s'accélère à nouveau, la salivation diminue, le myosis disparaît ainsi que le dermographique.

Méthode chimique

A. *Tolérance aux hydrates de carbone.* — Sachant que la tolérance pour la glucose, de l'organisme normal est de 100 grammes, on fait faire un repas d'épreuve et on recherche le sucre dans l'urine. Un sujet sympathicotonique présente de la glucosurie; un sujet vagotonique tolère des doses supérieures que l'on recherche.

Nous n'avons pas recherché la tolérance aux graisses. — *Métabolisme basal.* — C'est l'appréciation de l'intensité des échanges et par conséquent du fonctionnement de l'holosympathique qui y préside, par la mesure de la chaleur produite par l'organisme. Cette recherche ne donne de bons résultats que si l'on dispose d'une chambre calorimétrique.

De toutes ces méthodes, précédemment décrites, plusieurs peuvent être employées simultanément, en parti-

culier le R. O. C., la recherche de la tension artérielle, les épreuves pharmacodynamiques. Ces méthodes donnent toujours un renseignement utile sur l'état du tonus, mais étant donné qu'elles reposent toutes sur un état du tonus artificiellement provoqué en mettant en jeu des fonctions diverses et multiples, il faut savoir interpréter leurs résultats, et la meilleure des précautions à prendre est de les multiplier chez le même sujet; elle se contrôlent ainsi l'une l'autre.

Je tiens à dire que je fais entièrement mien le principe suivant énoncé par Guillaume : « Une réaction négative n'a, en général, aucune signification, seules les épreuves positives méritent véritablement de retenir l'attention ». J'ajoute que je n'ai jamais systématiquement fait confiance à une certaine catégorie de recherches au détriment des autres. J'ai essayé de fixer mon opinion en tenant compte du résultat de l'épreuve, mais en la tempérant par l'observation clinique.

J'achève ici les considérations que je voulais soumettre. J'aborde maintenant l'exposé technique des épreuves employées et la relation des recherches effectuées.

CHAPITRE III

TECHNIQUE DES MÉTHODES EMPLOYÉES DANS NOS RECHERCHES SUR L'HOLOSYMPATHIQUE

Chez chacun de nos malades nous avons systématiquement recherché l'état du Tonus dans les conditions décrites au Chapitre I de la Quatrième partie. Dans cette étude, nous avons employé les différents procédés suivants, que nous classons en deux groupes : les épreuves physiques; les épreuves pharmacodynamiques.

§ I. — **Épreuves physiques.**

Epreuve I : *Réflexe oculo-cardiaque.*

Nous rejetons systématiquement l'emploi d'un oculo compresseur; les résultat avec cet appareil ne sont pas plus précis et son emploi impressionne le malade, ajoutant ainsi à son action propre l'effet de l'émotion. Le sujet étant allongé et calme, pendant neuf minutes, de deux en deux minutes, nous occupons la troisième à noter les rythmes cardiaques. Les trois chiffres trouvés, additionnés et divisés par trois, nous donnent le *rythme moyen* du cœur sur lequel nous nous baserons pour inter

prêter le réflexe. Un aide exerce alors la compression des globes oculaires, en se servant de l'index, du majeur et de l'annulaire de chaque main; la partie externe de la paume de la main couvrant les pariétaux du malade. Je trouve que la pression est ainsi plus régulière et plus douce que celle obtenue par le procédé du pouce. A la vingtième seconde de la pression, on note pendant les trente secondes suivantes le rythme cardiaque, puis au bout de ces cinquante secondes, la pression est cessée. Une minute après la fin de la compression, on note pendant soixante secondes les fréquences du pouls. On multiplie par deux le premier résultat pour le rapporter à la minute; on l'additionne avec le second; on divise par deux et on a le chiffre mesurant le R.O.C.

Pour notre part, avec cette manière de procéder, nous estimons qu'on peut interpréter le reflexe comme *positif* lorsque *l'écart entre les chiffres est de dix pulsations.*

Donc si le R.O.C. ainsi recherché donne un nombre de pulsations inférieur de dix unités au moins au *rythme moyen*, nous dirons que le sujet est hypervagotonique. Si la différence est moindre, nous dirons que le sujet est en équilibre vago-sympathique. Si le R.O.C. donne un nombre de pulsations supérieur au *rythme moyen*, nous dirons que le sujet est hyperorthosympathicotonie. Nous ne pensons pas qu'il y ait parallélisme entre le chiffre mesurant le tonus et la valeur absolue de ce tonus.

Nous donnerons dans nos tableaux le chiffre mesurant l'écart entre le rythme moyen et le rythme reflexe. Précédé du signe +, ce chiffre indiquera un reflexe inversé, précédé du signe — un reflexe exagéré, c'est-à-dire témoin de l'hpervagotonie. Ainsi on remarque que la notation algébrique nous oblige à faire précéder du signe — le reflexe habituel dit *positif.*

Epreuve II : *Epreuve de Ruggieri.*

A nos malades couchés depuis quelques instants et calmes, nous calculons le *rythme moyen cardiaque.* Puis nous leur ordonnons de fixer le bout de leur nez. Au bout de vingt secondes, nous comptons à nouveau le rythme du cœur. Chez un sujet normal, il n'y a aucune modification. S'il y a accélération du rythme, nous concluerons avec l'auteur à l'hyperorthosympathicotonie du sujet. Dans notre tableau, nous donnerons le chiffre mesurant cette accélération. Nous interprèterons ce reflexe comme positif lorsque ce chiffre sera égal ou supérieur à dix unités.

Epreuve III : *L'Horthostatisme.*

Un sujet étant couché, on note le *rythme moyen cardiaque.* On lui commande de se lever, on note à nouveau le pouls. Le malade se recouche et on compte encore. Si, le sujet étant debout, le pouls s'accélère, mais qu'il reprenne assez rapidement sa valeur initiale — une fois la position horizontale retrouvée — on peut conclure à une hypervagotonie. Dans ce cas nous inscrirons dans nos tableaux un + ; dans le cas contraire un N.

§ II. — **Épreuves pharmacodynamiques et chimiques.**

Nous avons employé deux épreuves pharmacologiques : l'une interrogeant l'holosympathique, l'autre l'orthosympathique seul.

Epreuve IV : *Epreuve de l'Atropine.*

Cette épreuve est celle qui donne les résultats les plus complets. On prend le *rythme moyen cardiaque* (R.M.C.), comme il est indiqué pour la recherch du R.O.C., puis

on fait un injction intra-musculaire de 1/2 milligramme de sulfate d'atropine; on recherche par l'épreuve de la *disparition* du « ralentissement clinostatique » de Danielopolu (1) si la paralysie du vague est complète, si elle ne l'est pas, on injecte à de courts intervalles des doses de 1/4 de milligramme, ou 1/2 milligramme jusqu'à l'obtention de cette paralysie complète. Cette inhibition obtenue, l'accélération du pouls existe même dans la position inhibée. On note le rythme à ce moment. Le chiffre trouvé indique le *tonus du Sympathique* et la différence, entre le R.M.C. et le dernier chiffre, représente le *tonus du Vague*. En d'autres termes, si M est le chiffre représentant le rythme moyen du cœur, si A est le second chiffre donné par l'atropine, on a :

A = tonus du Sympathique.
A — M = V = tonus du Vague.

Dans notre tableau nous donnerons simplement A et V. Si A est augmenté, nous avons une orthosympathicotonie. Si A est diminué, nous avons une hypoorthosympathicotonie. Si V est augmenté, nous avons une hypervagotonie. Si V est diminué, nous avons une hypovagotonie. Dans nos tableaux, nous avons donné A et V — V normal se trouve aux alentours de 50 et A normal ne dépasse guère 140.

Epreuve V : *L'Adrénaline.*

On note le R.M.C. et on injecte 1/2 milligr. d'adrénaline. De suite après l'injection, on compte le pouls pen-

(1). Ce phénomène est décrit par Danielopolu de la manière suivante : En se levant, le sujet a une accélération du pouls, lorsqu'il se couche à nouveau, si le vague est complètement inhibé, le rythme normal est presque immédiatement repris; si le vague a encore une action, le rythme tombe au-dessous de sa valeur initiale (*ralentissement clinostatique*) pour ne revenir à son taux de début que progressivement.

dant trente secondes de chaque minute et cela pendant trois minutes; chaque prise de pouls est suivie de trente secondes de repos. On additionne les trois chiffres; on multiplie par deux pour reporter à la minute et on divise par trois. La différence entre ces chiffres et le R.M.C. mesure la sensibilité du sujet à l'adrénaline. Pour la même dose d'adrénaline, si le sujet est sympathicotonique, ce chiffre est algébriquement le plus grand; si le sujet est normal, ce chiffre est inférieur au précédent, mais a encore une certaine valeur. Si enfin le sujet est hypervagotonique, il peut être nul; en tous cas, il n'atteint jamais la valeur des chiffres précédents.

Nous avons noté ce reflexe comme positif lorsque le chiffre mesurant l'accélération était au moins égal à 12.

Epreuve VI : *Epreuve de la glycosurie.*

Nous avons préféré isoler cette épreuve et ne pas l'associer à la précédente. On sait que le sujet normal tolère 100 grammes de glucose; que l'hyperparasympathicotonique tolère une dose supérieure; que l'hyperorthosympathicotonique n'admet qu'une dose plus faible. Après avoir vidé la vessie, on donne à jeun 100 grammes de glucose au sujet, on recherche son taux dans l'urine pendant trois heures, d'heure en heure, après l'ingestion. Si le glucose apparaît, on procède à plusieurs expériences en diminuant la dose jusqu'à sa disparition dans les urines. Si au-dessous de 80 grammes on trouve encore de la glycosurie, le sujet est un orthosympathicotonique. Si à cent grammes on ne trouve aucune modification urinaire, on élève la dose et si, à cent vingt grammes, on n'a rien, le sujet est un hypersympathicotonique.

Dans notre tableau, le sujet glycosurique a quatre-vingts grammes et *a fortiori* au-dessous sera considéré comme ayant une épreuve positive : ce sera un ortho-

sympathicotonique. Le sujet n'ayant pas encore de la glycosurie à cent cinquante grammes sera considéré comme ayant une épreuve négative et sera un vagotonique.

L'épreuve sur un sujet normal, c'est-à-dire ne tolérant pas plus de cent à cent vingts grammes sera noté par un N.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS OBTENUS
ESSAI D'EXPLICATION

Nos recherches ont porté sur trois groupes de malades :

1° Les malades avec perturbation permanente du tonus musculaire.

Je les ai divisés en deux catégories :

Malades à muscles hypertoniques.

Malades à muscles hypotoniques.

2° Les sujets ayant une hypertonie des muscles passagère, mais périodique.

Ces malades étaient atteints d'affection avec crise; ce sont tous des *épileptiques*.

3° Les malades atteints de psychoses; ici encore deux catégories :

Les *anxieux* et les *agités maniaques*.

Tous ces malades étaient à l'hôpital; leur régime quant à la viande, était donc à peu près constant et on pouvait penser que leur alimentation ne devait nullement modifier leur métabolisme créatinique. Pour le vérifier, nous avons pris quelques individus ayant des affections laissant en repos le tonus musculaire et, autant que nous pouvions le prévoir, le tonus holosympathique.

Nous avons fait une prise de sang à chaque malade

TABLEAU I

CREATINE ET CREATININE

CRÉATINÉMIE ET CRÉATININÉMIE					CRÉTINURIE ET CRÉATININURIE		
N°	Nom	Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine
1	Saya.	1.20	6.22	5.02	1.14	—	Pas de créatine
2	Col.	1.22	6.51	5.29	1.00	—	—
3	Deu.	1.90	7.31	6.01	1.17	1.21	0.04
4	Rob.	0.90	4.12	3.22	0.94	—	Pas de créatine
5	Grab.	1.24	6.24	5	0.89	—	—
6	Scher.	1.17	7.56	6.39	1.12	—	—
7	Praha.	1.14	6.44	5.30	1.20	—	—
8	Vil.	1.08	6.48	5.40	1.10	—	—
9	Ser.	1.30	7.10	5.80	1.30	—	—
10	Jim.	1.15	7.40	6.25	1.15	—	—

TABLEAU I *bis*

RECHERCHE DES TONUS HOLOSYMPATHIQUES

Sujets normaux témoins.

N° du malade	I (1)	II	III	IV	V	VI
1	— 4	2	N	130 — 54	10	
2	— 5	6	N	112 — 45	18	
3	— 3	11	N	124 — 48	14	
4	— 9	5	N	118 — 59	15	
5	— 3	4	N	112 — 50	13	
6	— 2	4	N	123 — 51	16	
7	— 5	5	N	126 — 44	17	
8	— 8	7	N	134 — 46	19	
9	— 2	9	N	141 — 50	14	
10	— 4	8	N	139 — 48	11	

(1) Les chiffres romains représentent le numéro sous lequel les épreuves sont écrites au Chapitre III.

le matin, alors qu'aucun aliment n'avait été absorbé depuis la veille à 17 heures; nous avons pratiqué un sondage vésical et nous avons dosé, et dans le sang et dans l'urine, la créatine et la créatinine. Nous avons de plus cherché systématiquement, au moyen des six épreuves plus haut décrites, le tonus de l'holosympathique de ces sujets témoins. Chez ces malades, le taux du sang et de l'urine en créatine et en créatinine a été trouvé normal. Nous avons laissé les malades au régime alimentaire commun, mais sans médicaments et, quarante-huit heures après, nous avons fait un nouveau dosage et pratiqué les épreuves végétatives.

Ces seconds résultats cont contenus dans le Premier Tableau, pour les corps créatiniques; dans le Tableau I *bis* pour le tonus holosympathique.

Tous nos tableaux doivent se comprendre de la manière suivante : Les chiffres pour la créatine et la créatinine dans le sang s'entendent en milligrammes et par 100 cm³. Les résultats pour ces mêmes corps dans l'urine sont chiffrés en grammes par litre. D'autre part, les significations des chiffres des Tableaux 1 bis et 11 bis ont été données au chapitre III.

On voit donc qu'étant donné que la créatinine normale varie entre 5 et 7 milligr. par 100 cm., la créatininémie entre un milligr. et 1 milligr. 8 pour la même quantité de sang l'élimination n'est pas non plus influencée malgré que, dans un cas, nous avons trouvé une très légère quantité de créatine dans l'urine.

L'élimination normale de créatinine est de 1 gr. 10 à 1 gr. 50 par litre d'urine.

On peut donc ne tenir aucun compte du régime et considérer comme d'origine purement endogène les résultats trouvés.

Le tableau I *bis* nous montre que chez ces dix malades,

le tonus holosympathique était normal, c'est-à-dire qu'il y avait équilibre vago-sympathique. Cependant le n° 4 a un R.O.C. très prêt d'être positif, et ses valeurs de créatine — créatinines sont un peu inférieures à la normale Nous verrons qu'il ne s'agit pas d'une simple coïncidence.

§ I. — Malades à tonus musculaire perturbé de façon permanente

A) *Hypertonus :*

Nous avons pu réunir trente-sept cas de malades hypertoniques atteints de maladies diverses : contracture d'origine central, Parkinsoniens de toute nature, sclérosés de divers types, encéphalopathiques, etc... Pour ces groupes, je n'avais pas à choisir un moment particulier pour les prélèvements de sang. J'ai fait garder les urines des douze heures précédentes, la piqûre autant que possible. L'état du tonus holosympathique était toujours recherché après *les prélèvements effectués.* J'ai, dans le Tableau I *bis*, donné une idée de la manière dont j'opérais pour rechercher ce tonus; je ne puis pas, chaque fois, répéter pour tous mes malades, un tableau traduisant les résultats des six épreuves. Ayant pour cette partie plus de 180 observations, ce serait fastidieux et de peu d'intérêt.

Je me bornera ià donner ces résultats numériques pour les malades de la première catégorie du premier groupe. On les trouvera dans le Tableau II *bis*. Par la suite, après chaque tableau en donnant le résultat des analyses pour les corps crétiniques, *j'indiquerai seulement l'état du tonus pour chaque sujet en nommant ce tonus et je donnerai, s'il y a lieu, les particularités rencontrées.*

TABLEAU II

MALADES EN HYPERTONUS. — CRÉATINE ET CRÉATININE

Numéros	Noms	Diagnostic	SANG			URINE		
			Créatinine préf.	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préf.	Créatinine totale	Créatine
11	Tris.	Cérébro-sclérose	1.10	7.62	6.52	1.12	—	Pas de créatine
12	Bring.	Tremblements Parkinson post-encéphaliques	2.10	13.24	11.14	1.90	2.33	0.43
13	Bert.	Mouv. choréo athéthoforme.	11.53	29.04	17.51	2.10	2.27	0.17
14	Sap.	Hémiplégie avec contractures.	14.47	32.29	18.82	2.08	2.34	0.26
15	Sap.	Tremblements.	2.40	11.44	9.04	1.60	1.64	0.04
16	Fauch.	Contractures.	2.12	16.22	14.10	1.86	—	Pas de créatine
17	Crus.	Contractures.	2.85	11.97	9.12	1.98	—	—
18	Red.	Parkinson.	2.50	13.84	11.34	1.82	2.17	0.35
19	Mez.	Sclérose en plaques, contractures.	3.84	18.06	14.22	2.02	2.24	0.22
20	Rouq.	Polysclérose sénile, tremblements.	2.12	12.17	10.05	1.98	2.14	0.16
21	Art.	Paraplégie névrosique, contractures.	2.07	10.14	8.07	1.89	—	Pas de créatine
22	Ml.	Parkinson.	1.97	12.84	10.87	2.01	2.24	0.23
23	Chau.	Tremblements choréïques.	2.24	12.10	9.86	2.10	—	Pas de créatine
24	Dur.	Tremblements cérébro-sclérose.	1.88	7.51	5.63	1.67	—	—
25	Reg.	Parkinson post-encéphal.	2.04	—	—	1.95	—	—
26	Sar.	Spasmodicité.	1.84	12.87	11.03	2.48	2.66	0.18
27	Gal.	Tremblements choréïques.	1.64	8.02	6.38	1.86	—	Pas de créatine
28	Fauv.	Parkinson post-encéphal.	1.74	6.89	5.15	2.09	—	—
29	Dem.	Ataxie.	2.22	—	—	1.68	—	—
30	Devez.	Tremblements.	1.44	9.80	8.36	1.94	—	—
31	Croz.	Chorée.	1.24	8.51	7.27	1.14	—	—
32	Roul.	Torticoli permanent spasmodique.	1.87	—	—	1.66	—	—
33	Daud.	Hémiplégie contracturée.	2.69	—	—	1.84	—	—
34	Bedau.	Sclérose sans tremblements.	0.95	8.86	7.91	1.10	—	—
35		Sclérose en plaques, contractures.	2.31	10.58	8.27	2.04	—	—
36		Hémiplégie, contractures.	3.04	17.11	14.07	2.12	3.51	1.39

TABLEAU II (suite)

Numéros	Noms	Diagnostic	SANG			URINE		
			Créatinine préf.	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préf.	Créatinine totale	Créatine
37	Verf.	Parkinson.	1.68	7.82	6.14	1.39	—	Pas de créatine
38	Ail.	Tremblements choréïques.	1.52	7.78	6.26	1.81	—	—
39	Thor.	Paraplégie, contractures.	2.04	10.21	8.19	1.91	—	—
40	Cai.	Polysclérose sénile avec tremblements.	1.98	11.86	9.88	1.94	2.25	0.31
41	Pav.	Polysclérose sénile avec tremblements.	1.82	9.94	8.12	2.01	2.19	0.18
42	Mei.	Polysclérose sénile avec tremblements.	2.08	12.04	9.96	1.87	1.96	0.09
43	Sim.	Contractures généralisées après tétanos.	2.81	14.06	11.25	2.04	2.81	0.77
44	Beh.	Névrite avec contractures.	1.91	9.77	7.86	1.88	—	Pas de créatine
45	Rol.	Névrite avec contractures.	1.89	9.83	7.94	1.91	—	—
46	Adin.	Mouvements athétosiques.	1.61	7.86	6.25	1.78	—	—
47	Che.	Tremblements.	1.97	9.18	7.21	1.89	—	—

L'examen de ces tableaux nous montre deux faits importants : chaque fois que le Tonus musculaire est augmenté, l'organisme se trouve être sous l'action dominante de l'orthosympathique. De plus, tous les malades en état d'hyper orthosympathicotonie ont une augmentation nette de métabolisme créatinique. Ces constatations sont d'autant plus aisées à formuler que les cas 11, 24, 27, 28, 31, 34, 37, 38 et 46, par l'antithèse de leurs résultats, montrent la netteté avec laquelle ces phénomènes apparaissent. En effet, dans les neuf cas précités, le système nerveux central est tout aussi atteint que celui des autres malades, mais il n'y a aucun retentissement sur le tonus des muscles et le système vagosympathique est à peu près en équilibre. Ainsi donc, les variations du tonus musculaire paraissent suivre les variations du tonus orthosympathique. D'autre part, les variations du tonus orthosympathique sont identiques, comme va-

TABLEAU II *bis*

RECHERCHES DES TONUS HOLOSYMPATHIQUES
CHEZ LES MALADES DU TABLEAU II

N° du malade	I	II	III	IV	V	VI
11	— 3	2	N	145 — 44	14	N
12	+ 8	10	+	154 — 36	16	+
13	+ 5	11	+	158 — 34	28	—
14	+ 6	14	N	157 — 36	24	N
15	+ 3	12	+	166 — 32	19	N
16	+ 9	13	+	159 — 39	16	+
17	+ 2	10	+	154 — 36	18	N
18	+ 11	14	N	168 — 30	21	+
19	+ 9	8	+	162 — 31	23	N
20	+ 14	12	N	174 — 31	17	—
21	+ 6	17	+	154 — 34	26	+
22	+ 5	13	+	151 — 35	24	+
23	+ 7	10	+	147 — 36	19	+
24	— 6	4	N	148 — 42	11	N
25	+ 9	23	+	162 — 31	20	+
26	+ 6	10	+	152 — 39	21	+
27	— 1	2	N	128 — 48	11	N
28	— 4	5	N	112 — 44	12	N
29	+ 3	13	+	127 — 35	20	N
30	+ 8	18	+	126 — 50	22	+
31	+ 11	19	+	150 — 38	25	+
32	+ 4	14	N	147 — 37	19	+
33	+ 5	16	+	151 — 46	17	+
34	+ 1	8	N	150 — 37	18	N
35	+ 6	12	+	138 — 36	19	+
36	+ 3	12	—	141 — 35	14	N
37	— 4	8	N	134 — 44	10	N
38	— 8	0	N	148 — 46	11	N
39	+ 6	4	—	156 — 33	21	+
40	+ 2	9	N	122 — 35	17	N
41	+ 1	0	N	136 — 34	14	N
42	+ 13	12	+	172 — 36	26	+
43	+ 9	13	—	168 — 38	18	+
44	+ 7	11	+	159 — 31	17	+
45	+ 6	14	+	161 — 40	19	+
46	— 1	7	N	126 — 48	12	N
47	+ 2	9	N	176 — 39	18	+

leur comparative, à la variation du taux des corps créatiniques *dans le sang et dans l'urine.*

Pouvait-il en être autrement à la suite des observations faites par un certain nombre d'auteurs? Nous avons cité un grand nombre de cas où on a constaté dans un état pathologique classé, soit en hyper, soit en hypo-sympathicotonie, un accroissement ou un ralentissement du métabolisme des corps créatiniques; mais jamais dans aucun d'entre eux on n'avait pensé à établir une relation quelconque entre l'état de ce tonus sympathique et le métabolisme de ces corps chimiques. Nos constatations sont d'autant plus vraisemblables que ce que nous savons de la physiologie de l'orthosympathique nous montre cet appareil contrôlant le métabolisme général et ayant surtout une action *catabolique*, c'est-à-dire d'utilisation des réserves. Or la créatinine est un produit de déchet, un reste après utilisation des substances azotées; tout est donc dans l'ordre lorsqu'on constate expérimentalement que l'orthosympathique est le régulateur de leur métabolisme.

Nous pouvons donc, à la suite de l'examen de ces deux tableaux, tenir pour vraisemblablement exactes les propositions suivantes :

A hypertonus musculaire correspond hypertonus sympathique; et ces deux états conditionnent une augmentation de la teneur du sang et des urines en corps créatiniques.

Nous constatons également, par les Tableaux I et I *bis* et les neuf cas relevés que :

A tonus musculaire normal et à équilibre vagosympathique correspond un métabolisme créatinique normal.

Les malades n°s 3 et 4 qui ont une forte dose de créatinine dans le sang se sont révélés, après examen approprié, des rénaux chroniques.

B) *Hypotonus.*

Après avoir montré que l'hypertonie musculaire correspondait à une hypertonie orthosympathique et à une augmentation de ces substances dans l'organisme, il était intéressant de chercher à voir si l'hypotonie musculaire correspondait à des états inversés.

Nous avons pu grouper quarante cas environ d'hypotonie musculaire. La plupart furent pris à Font-d'Aurelle et avaient en plus une affection mentale surajoutée.

Parmi les maladies provoquant l'hypotonus et que nous avons pu observer, telles que : syringomyélie, sclérose latérale amyotrophique, amyotrophie de tous types, hémiplégie flasque, on doit classer à part trois affections : la paralysie général, l'asthénie rachitique, et l'amyotrophie d'Aran Duchenne.

Certains auteurs, Kristeller entre autres, ont prétendu que le tréponème augmente la créatinurie. Au cours de nos recherches sur les paralytiques généraux, nous avons chaque fois noté un baissement très léger. Un paralysé d'une étiologie différente, à paralysie égale, paraît avoir une diminution plus considérable du taux de ces substances. Chez ces mêmes malades, l'état de sympathicotonie était nettement plus accentué et la valeur du tonus du sympathique dans la quatrième épreuve était plus forte, mais sans jamais être normale. L'action du sympathique était déficiente, mais moins que l'examen clinique aurait pu le faire supposer.

Le tréponème aurait donc une action excitante sur le Sympathique.

Pour l'asthénie rachitique et l'amyotrophie d'Aran Duchenne, les quatre cas que nous avons pu observer l'ont été chez de jeunes enfants. Ceci explique que nous ayons trouvé de la créatine dans les urines.

TABLEAU III

HYPOTONUS. — CRÉATINE ET CRÉATININE

	Nom	Diagnostic	SANG			URINE		
			Créatinine préf.	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préf.	Créatinine totale	Créatine
48	Ars.	Syringomyélie et atrophie.	0.98	5.87	4.97	1	—	Pas de créatine
49	Ben.	Atrophie de Charcot.	0.92	5.14	4.22	1.10	—	—
50	Sur.	Atrophie héréditaire.	1	6.56	5.56	1.25	—	—
51	Suc.	Sclérose latérale amyotrophique.	0.83	5.64	4.81	—	—	—
52	Rav.	Hémiplégie flasque.	0.52	3.01	2.49	0.97	—	—
53	Mau.	Hémiplégie flasque.	0.68	2.89	2.21	1.10	—	—
54	Por.	Paralysie générale.	0.90	7.44	6.54	0.95	—	—
55	Pau.	Paralysie générale.	0.87	5.15	4.28	1	—	—
56	Chat.	Hémiplégie flasque.	1	5.23	4.23	—	—	—
57	Dav.	Asthénie généralisée.	1.10	6.31	5.21	—	—	—
58	Mon.	Neurasthénie asthénie.	1.10	8.02	6.92	—	—	—
59	Gerl	Dégénérescence musculaire de l'enfant.	0.84	5.65	4.71	0.80	0.97	0.17
60	And.	Amyotrophie radicale.	0.92	5.94	5.02	—	—	Pas de créatine
61	For.	Paralysie générale.	1	6.03	5.03	0.98	—	—
62	Sam.	—	0.94	5.52	4.58	—	—	—
63	Ver.	Asthénie généralisée.	0.84	3.75	2.81	0.91	—	—
64	Mon.	Sclérose latérale amyotrophique.	0.8	47.88	4.01	0.81	0.99	0.18
65	Mos.	Syringomyélie.	0.83	5.64	4.81	—	—	Pas de créatine
66	Mour.	Asthénie mentale.	0.97	5.53	4.56	1	—	—

A tous les malades de ce tableau, la majorité des épreuves de la recherche du tonus holosympathique ont été pratiquées. Je n'ai jamais trouvé, chez l'un de ces malades, un état de sympathicotonie. Pour les autres résultats, je les donnerai en trois groupes :

1° Chez les sujets 57, 58, 75 et 80, j'ai trouvé un équilibre vago-sympathique;

TABLEAU III (suite)

HYPOTONUS. — CRÉATINE ET CRÉATININE

Numéros	Nom	Diagnostic	SANG			URINE		
			Créatinine préf.	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préf.	Créatinine totale	Créatine
67	Fer.	Dégénérescence de Charot.	0.88	5.56	4.68	1.04	—	—
68	Cas.	Atrohie d'Aran.-Duchenne.	1.20	3.74	2.50	0.95	1.17	0.22
69	Rei.	Hémiplégie.	1.18	3.76	2.58	—	—	Pas de créatine
70	Ben.	Paraplégie.	1	5.17	4.17	0.83	—	—
71	Min.	Paralysie générale	0.90	5.04	4.14	—	—	—
72	Son.	Paralysie générale.	0.94	6.95	6.01	0.82	—	—
73	Cha.	Paralysie générale.	0.88	5.13	4.25	—	—	—
74	Fas.	Paralysie générale.	0.91	3.47	2.56	1.10	—	—
75	Cre.	Paralysie générale.	1.11	10.59	9.48	—	—	—
76	Qui.	Paralysie générale.	1.04	6.65	5.61	0.86	—	—
77	Sir.	Paralysie générale.	0.98	5.27	4.29	—	—	—
78	Fou.	Paralysie générale.	0.84	6.30	5.46	—	—	—
79	Net.	Paralysie générale.	1.01	3.32	2.31	—	—	—
80	Mai.	Paralysie générale.	1	7.21	6.21	—	—	—
81	Col.	Rachitique asthénique.	0.86	2.32	1.46	0.64	—	—
82	Spi.	Rachitique asthénique.	0.82	4.74	3.92	0.87	—	—
83	Hil	Rachitique asthénique.	0.83	4.94	4.11	0.81	—	—
84	Ron.	Hémiplégie et atrophie.	0.81	5.47	4.66	—	—	—
85	Mon.	Neurasthénique agité.	1.10	6.02	4.92	—	—	—
86	Ger.	Dégénérescence musculaire de l'enfant.	0.84	5.65	4.71	0.80	0.47	0.17

2° Chez les sujets 52, 53, 63, 68, 69, 74, 79, 81, les épreuves ont montré un état bien caractéristique de déficience de l'orthosympathique et d'hyposympathicotonie. La valeur du tonus du vague paraissait normale.

3° Chez tous les autres sujets, ces épreuves ont permis de montrer un état d'hypervagotonie.

Si nous examinons les résultats chiffrés dans le ta-

bleau, nous sommes amenés à faire plusieurs constatations :

1° Tout d'abord, dans les cas 57, 58, 75, 80, avec l'équilibre vagosympathique, on constate que le taux des corps créatiniques est normal;

2° Chaque fois qu'il y a déficience du tonus musculaire, on observe la diminution de la créatine-créatinine; cette déficience du tonus musculaire coïncide d'ailleurs avec une déficience de l'orthosympathique, soit en valeur absolue, soit fonctionnellement, sauf dans quatre cas sur lesquels nous reviendrons.

Ainsi donc, les rapports que nous avons déjà signalés se confirment; le tonus musculaire varie comme le tonus orthosympathique et les deux comme le métabolisme créatinique.

Nous pouvons encore affirmer :

— **Le taux du corps créatinique dans le sang et dans l'urine est proportionnel au tonus ortosympathique.**

— **A hyperorthosympathicotonie correspond hypercréatinémie, hypercréatininémie et hypercréatininurie.**

— **A équilibre vago-sympathique correspond créatinémie, créatininémie et créatinurie normale.**

— **A hypo-orthosympathicotonie correspond hypocréatinémie, avec un chiffre supérieur à 2.60, accompagnée d'hypocréatininémie et d'hypocréatininurie.** — —

Lorsque la puissance potentielle de l'orthosympathique est normale, mais que le vague prédomine dans l'organisme, c'est-à-dire dans l'état hypervagotonique, la créatininémie est nettement déficiente, mais à un degré moindre; en chiffres : *entre* 2,60 *et* 4,25. On peut voir que dans ce paragraphe nous nous sommes abstenu systématiquement de donner les explications de ces faits. *Nous constatons uniquement.* Ultérieurement, nous es-

sayerons d'expliquer ces résultats et d'en tirer des applications pratiques.

Nous sommes donc arrivé à un certain nombre de déductions intéressantes, par l'étude des cas pathologiques. Nous avons eu l'idée de rechercher si ces résultats se vérifient à l'expérience; pour cela, nous avons repris nos dix sujets normaux du Tableau I et nous les avons soumis à trois sortes d'épreuves :

Dans une première opération, nous avons injecté à chacun d'eux une dose de 3/4 de milligr. d'adrénaline et nous avons prélevé du sang au bout de 45 à 60 minutes. Ces résultats sont consignés dans le Tableau IV. Puis, nous leur avons — au bout de quelques jours — injecté 3/4 de milligr. de pilocarpine, et, un jour ou deux après, une autre dose de 1 milligr. 1/4. Les prélèvements ont été faits dans ce cas deux heures après l'injection. Ces résultats se trouvent dans les Tableaux V et VII.

TABLEAU IV

DOSAGES DES CORPS CRÉATINIQUES APRES INJECTION D'ADRÉNALINE CHEZ LES SUJETS NORMAUX

Nos des malades	SANG			URINE		
	Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine
1	1.89	9.44	7.56	1.17	—	Pas de créatine
2	1.91	9.42	7.51	1.20	—	—
3	2.06	10.15	8.09	1.14	—	—
4	1.89	9.75	7.86	1	—	—
5	2.04	9.15	7.11	0.80	—	—
6	1.98	9.54	7.54	1.10	1.22	0.12
7	2.31	10.48	8.17	1.15	—	Pas de créatine
8	1.86	9.08	7.22	1.12	—	—
9	1.93	9.79	7.86	1.34	—	—
10	2.05	10.17	8.12	1.19	—	—

On peut voir, en comparant avec les chiffres du Tableau I, que les sujets unis artificiellement en hyperorthosympathicotonie, réagissent par une hypercréatinémie et hypercréatininémie qui apparaissent très rapidement : dans l'heure qui suit l'injection.

L'augmentation est surtout sensible pour la créatinine La créatininurie ne subit aucun changement en dehors des variations vraiment biologiques inhérentes à toutes les recherches de produits de métabolisme. On comprend d'ailleurs très bien qu'il n'y ait pas d'hypercréatininurie : la créatine, créatinine formée en excès, n'a pas encore franchi le filtre rénal, et n'atteint pas, *dès le début*, la concentration nécessaire pour forcer le *seuil* et apparaître dans l'urine. Sa quantité néo-formée est faible, en comparaison des chiffres pathologiques. Mais sa régulation

TABLEAU V

DOSAGE DES CORPS CREATINIQUES APRES INJECTION DE 3/4 DE Mmgr. DE PILOCARPINE CHEZ DES SUJETS NORMAUX

Nos des malades	SANG			URINE		
	Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine
1	0.94	5.46	4.52	1.20	—	—
2	0.98	5.56	4.58	1.02	—	—
3	0.81	4.50	3.69	1.12	—	—
4	1.02	5.63	4.61	1.04	—	—
5	0.88	4.56	3.77	1.08	—	—
6	0.91	4.95	4.04	1.14	—	—
7	0.77	4.84	4.07	1.12	—	—
8	0.89	4.57	3.68	1.14	—	—
9	0.97	4.79	3.82	1.05	—	—
10	0.93	4.84	3.91	1.10	—	—

TABLEAU VI

DOSAGE DES CORPS CREATINIQUES APRES INJECTION DE 1 Mmgr. 1/4 DE PILOCARPINE CHEZ DES SUJETS NORMAUX

Nos des malades	SANG			URINE		
	Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine
1	0.86	5.26	4.40	—	—	—
2	0.91	5.01	4.10	—	—	—
3	0.84	4.55	3.71	—	—	—
4	0.87	3.88	3.01	—	—	—
5	0.90	4.68	3.78	—	—	—
6	0.82	4.43	3.61	—	—	—
7	0.80	4.51	3.71	—	—	—
8	0.70	4.56	3.86	—	—	—
9	0.92	4.73	3.81	—	—	—
10	0.90	4.70	3.98	—	—	—

d'apparition chez tous les sujets montre bien l'action directe de l'orthosympathique.

Le métabolisme créatinique est donc régi directement par l'orthosympathicotonie et *ne dépend pas du tonus musculaire* comme on aurait pu le croire jusqu'à présent.

Après 3/4 de mmgr. de pilocarpine injectée, la diminution du taux de ces corps est également générale, sauf pour le n° 4 qui a cependant réagi dans le sens indiqué avec 1 mmgr. 1/4. Cette diminution est également régulière. Ici encore, la créatininurie n'a subi que des changements biologiques normaux.

Après l'injection de 1 mmgr. 1/4, la baisse s'accentue, sauf aux numéros 3 et 5. Cette nouvelle diminution est à la vérité minime et nullement comparable aux résultats trouvés en pathologie, mais sa constance est impressionnante et convie à penser que plus l'hypervagotonie aug-

mente, c'est-à-dire plus l'action de l'orthosympathique dans l'organisme diminue, plus le taux des corps créatiniques diminue également. *On remarque que jamais la créatinémie n'atteint* 2,60. Cela provient de ce que le Sympathique est en opposition avec un vague en hypertonus et n'est pas déficient en lui-même. Nous constatons aussi que la créatininémie, tout en suivant les mêmes variations, semble le faire avec *moins de fidélité*, aussi malgré les difficultés techniques plus grandes à doser la créatine, nous étudierons de préférence, chaque fois qu'il nous sera possible, cette dernière substance; nous aurons ainsi des renseignements plus précis.

§ II. — **Essais d'explications**

Nous sommes donc en droit de considérer comme vraies les propositions déjà énoncées et que nous allons répéter en les faisant suivre des réflexions qu'elles nous suggèrent :

1° A hypertonus musculaire correspond hypertonus orthosympathique;

2° A hypotonus musculaire correspond un amoindrissement de l'action de l'orthosympathique dans l'organisme, soit par hypoorthosympathicotonie, soit le plus souvent par l'état généralement équivalent en clinique : l'hypervagotonie.

Nous avons donc pensé que le tonus musculaire, tout au moins dans ses manifestations pathologiques, est sous la dépendance de l'orthosympathique. Cette opinion est d'ailleurs tout-à-fait vraisemblable de par le rôle général reconnu à l'orthosympathique. Nous avons déjà dit que ce rôle est essentiellement *catabolique*, c'est-à-dire qu'en cas d'efforts physiologiques, il permet aux réserves accu-

mulées dans l'organisme d'être utilisées. Or, la contracture, l'hypertonus musculaire, est un effort constant qui nécessite un surcroît de travail considérable, comme nous l'avons montré dans la deuxième partie de cet ouvrage.° Il est par conséquent tout naturel que l'orthosympathique intervienne. Il signe d'ailleurs son intervention. Le Tableau II, en effet, démontre encore :

3° A hypertonus musculaire correspond toujours hypercréatinémie, hypercréatininémie et hypercréatininurie.

Et le Tableau II bis et les résultats obtenus chez les malades du Tableau III démontrent aussi : que

Ces trois états se rencontrent constamment avec l'hyperorthosympathicotonie.

Or, nous avons vu que la créatine n'était qu'un des termse ultimes de la dégradation des protéines. L'orthosympathique pousse à consommation des réserves pour produire l'hypertonus musculaire, et nous trouvons bien à l'analyse les déchets d'utilisation que nous pouvons attendre. Nous venons de voir que le Tableau II bis et les recherches sur les tonus végétatifs de tous nos malades, recherches dont les résultats ont été donnés plus haut, nous ont permis d'affirmer :

4° Qu'à hyperorthosympathicotonie correspond constamment une hypercréatinémie.

Et cela est parfaitement rationnel. Puisque le sympathique régit l'utilisation des réserves, il est évident que plus son action sera puissante, c'est-à-dire plus son tonus sera grand, plus les produits de son action seront considérables. A ce propos, nous avons dit que certains auteurs ont trouvé expérimentalement que les corps chimiques de la série des *amines* excitent l'orthosympathique. Il se pourrait que dans le cas qui nous occupe, une double action se produise. A la suite d'une cause pathologique quelconque, une excitation orthosympa-

thique déclanche dans le muscle un hypertonus de défense. Les réserves entrent en jeu, et les protéines servant par leur consommation à donner au muscle l'énergie nécessaire, la créatine-créatinine se produit. Mais à la longue, l'orthosympathique pourrait s'épuiser, par suite de son hypertonus constant, et par suite également d'une moindre excitation de la cause pathologique suivant la loi des répétitions de Guillaume. C'est pour parer à cette possibilité que la créatine, substance aminée elle-même, interviendrait et, secondairement, exciterait l'orthosympathique.

L'hypertonus musculaire ne serait pas, comme le voulaient certains auteurs, conditionné par un empoisonnement créatinique. Mais une partie de l'influx nerveux végétatif nécessaire à son maintien pourrait bien provenir de l'action de cette substance sur les terminaisons orthosympathiques. Nous croyons que cette action se passe au niveau de la synapse. C'est là, vraisemblablement, qu'agit ce corps, soit par augmentation de la perméabilité de la membrane synaptique, permettant une meilleure utilisation de l'influx nerveux, soit par irritation directe, au niveau de cette membrane, de la terminaison végétative et production, par appel, d'un réflexe nouveau. Cette hypothèse me semble justifiée par les remarques faites par de nombreux auteurs (remarques rapportées dans notre Troisième Partie) que l'alimentation carnée, c'est-à-dire riche en créatine, augmente le réflexe tonique des sujets qui y sont soumis. Donc, l'injection de créatine a un effet sur le tonus musculaire, évidemment par l'intermédiaire de l'orthosympathique.

Nous verrons ultérieurement que, malgré l'étroit rapport qui existe entre le métabolisme de cette substance et le tonus musculaire, ce rapport n'est pas constant et, par conséquent, pas nécessaire. On trouve en effet de nom-

breux états pathologiques conditionnés par le sympathique et qui augmentent le métabolisme créatinique sans que le tonus musculaire intervienne par des manifestations cliniques. Les épreuves végétatives, appliquées aux malades du Tableau III, nous donnent une nouvelle connaissance. En réalité, on pourrait la déduire, *à priori*, de ce que nous avons déjà dit. Mais cette constatation sur 39 malades confirme, d'une manière éclatante, notre troisième proposition, et nous pouvons dire maintenant :

5° A hypotonus musculaire correspond une hypervagotonie ou une hypoorthosympathicotonie.

Ces deux états conditionnent une hypocréatininémie, une hypocréatinémie et une hypocréatininurie.

La possibilité de trouver l'hypervagotonie et l'hypoorthosympathicotonie traduits par une même manifestation n'a rien qui puisse nous étonner après l'étude que nous avons faite de l'holosympathique.

En effet, puisque nous pensons que le tonus musculaire est excité par l'orthosympathique, et aussi que la formation des corps créatiniques dépend de lui, nous trouvons très rationnel qu'il y ait hypocréatinémie et hypotonus musculaire lorsqu'il y aura hypoorthosympathicotonie. Là n'est pas la difficulté.

Mais ce qui apparaît plus irrationnel, c'est de constater que le tonus orthosympathique, restant voisin de la normale, cependant que l'organisme devient hypervagotonique, la quantité de corps créatinique formée est bien au-dessous de cette normale. Il semblerait que ce taux devrait avoir un rapport rigoureusement constant avec la valeur du tonus orthosympathique. En réalité, ce rapport existe bien, mais seulement avec la *valeur physiologique fonctionnelle* de ce système. Je m'explique :

Je comparerai l'orthosympathique et le parasympathique à deux batteries de piles :

— Le groupe A pour l'orthosympathique;

— Le groupe B pour le parasympathique,

chaque groupe étant formé d'un certain nombre d'éléments. Si la quantité d'éléments est la même dans les deux groupes, une fois les pôles connectés, le potentiel de chacun d'eux étant équivalent, aucun courant ne passera : c'est ce qui existe quand il y a *équilibre vago-sympathique*.

Si le groupe A voit son potentiel décroître, le courant circulera de B en A. Le groupe B aura la prépondérance quoique son potentiel n'ait pas augmenté, et la quantité de travail possible que peut fournir A sera diminuée. C'est ce qui se passe dans l'*hypoorthosympathicotonie*, où le vague prédomine. Enfin, si le groupe A garde un potentiel constant, mais que le groupe B voit le sien augmenter, le courant circulera encore de B en A; le parasympathique aura encore la prépondérance. Mais la quantité de travail que peut fournir A sera la même, un peu gênée seulement par l'antagonisme de B. C'est ce qui se passe dans *l'hypervagotonie*. Et le métabolisme de la créatine traduit très bien cette différence. Dans l'hypoorthosympathicotonie, le chiffre qui mesure le taux de la créatine du sang est presque constamment inférieure à **2,60**. Dans l'hypervagotonie où la *valeur absolue* du tonus orthosympathique reste constante, mais où cette valeur fonctionnelle est diminuée du fait de la prépondérance et de l'antagonisme du vague, ce chiffre inférieur à la normale reste néanmoins supérieur à **2,60**, chiffre maximum trouvé dans l'hypooryhosympathicotonie.

Nous avons donc établi que l'hypertonus sympathique contribuait directement à la formation de la créatine créatinine et que la quantité formée dépendait *rationnellement* de la valeur du tonus de cet organe, c'est-à-dire de la valeur

de son action dans l'organisme et, d'autre part, que cette dépendance se traduit par un *rapport constant.*

En étudiant l'ensemble de ces premiers tableaux, nous avons remarqué que dans un certain nombre de cas, la créatininurie semble ne pas donner des résultats parfaitement concordants avec la créatininémie et la créatinémie. Ce fait n'est pas dû au facteur rénal car le temps ici n'intervient pas. Je pense plutôt que ces corps peuvent subir une transformation, soit au niveau du foie, soit au niveau du rein.

Cependant, quoique donnant des renseignements plus incertains que les recherches dans le sang, la créatininurie mérite d'être conservée, étant donnée sa facilité d'obtention.

Nous maintiendrons donc les dosages dans l'urine avec la restriction énoncée.

Nous tenons aussi à répéter que les résultats de la *créatinémie* sont infiniment plus *précis* et plus *sensibles* que ceux fournis par la *créatininémie.*

Nous pouvons résumer cet ensemble de faits dans une nouvelle formule :

6° Le taux de la créatine dans le sang et dans l'urine a un rapport constant avec la valeur fonctionnelle du tonus de l'orthosympathique;

Ce qui revient à dire :
que la quantité de créatine trouvée à l'analyse dans le sang ou dans l'urine mesure, au moment de la recherche, le sens et la valeur du tonus de l'orthosympathique.

Tel est le test que nous avons déduit de ces recherches et qui nous paraît intéressant. Nous avons vu, en effet, que toutes les méthodes aujourd'hui connues pour l'évaluation de ces tonus étaient : « infidèles et inconstantes ».

Les analyses que nous indiquons, par contre, *mesurant le produit direct de l'activité de l'organe*, montrent au contraire, *constamment* et *fidèlement*, cette activité.

Ces recherches permettent de connaître également à chaque instant le *tonus fonctionnel du Vague*. Nous avons vu, en effet, qu'en état d'hyperorthosympathicotonie, c'est-à-dire quand le vague est en déficience d'action, sans pour cela être obligatoirement en déficience absolue, il y a hypercréatinémie.

— D'autre part, qu'en équilibre vagosympathique, il y a créatinémie normale.

— Enfin, qu'en hypervagotonie, il y a hypocréatinémie, mais avec *chiffre supérieur à* **2,60**.

— Ce que nous pouvons énoncer :

La valeur absolue du chiffre qui mesure la créatinémie varie comme l'inverse de la valeur fonctionnelle du tonus du vague.

Donc, désormais, lorsqu'à l'analyse de ces corps nous trouverons :

1° Une hypercréatinémie et par conséquent une hypercréatininémie t une hypercréatininurie, nous concluerons à une hyperorthosympathicotonie.

2° Une créatinémie normale et par conséquent une créatininémie et une créatininurie normales, nous concluerons à un équilibre vago-sympathique.

3° Une hypocréatinémie avec un chiffre supérieur à 2.60, nous concluerons à une hypervagotonie.

4° Une hypocréatinémie avec un chiffre inférieur à 2.60, nous concluerons à une hypoorthosympathicotonie.

§ III. — Epilepsie

Nous commencerons, pour appliquer ces données, par rechercher le métabolisme des corps créatiniques chez l'épileptique.

TABLEAU VII

Épileptiques

DOSAGES DE LA CRÉATININE SEULE (1)

Nos	Noms des Malades	CRÉATININÉMIE			CRÉATININURIE		
		Entre les crises	Temps écoulé depuis la crise jusqu'au prélèvement	Après la crise	Temps écoulé depuis la crise jusqu'au prélèvement	Entre les crises	Après la crise
87	Rud.	1.97	17 h.	2.85	3 h.	1.86	1.85
88	Nic.	1.99	22 h.	2.20	1 h.	1.96	1.80
89	Vess.	2.19	14 h.	1.86	1 h.	1.68	1.60
90	Cont.	0.87	117 h.	2.15	Immédiatement	0.81	0.80
91	Bron.	1.86	31 h.	2.20	1 h.	0.99	1
92	Crav.	1.92	27 h.	2.80	2 h.	1.82	2.40
93	Rav.	0.98	51 h.	2.60	1 h.	0.81	0.90
94	Just.	0.96	44 h.	1.86	2 h.	0.76	2.20
95	Juil.	0.90	58 h.	3.75	0 h. 1/2	0.79	0.80
96	Adr.	1.84	19 h.	1.97	1 h.	1.97	1.57
97	Nico.	1.88	21 h.	2.36	2 h.	1.84	—
98	Cras.	1.70	37 h.	1.92	5 h.	1.71	—
99	Tagl.	0.80	56 h.	2.15	3 h.	0.86	—
100	Sac.	0.82	64 h.	3.11	2 h.	0.94	—
101	Puz.	0.73	74 h.	2.10	6 h.	0.84	2.35
102	Clap.	1.90	17 h.	1.95	1 h.	1.82	—
103	Bens.	2.04	14 h.	2.35	2 h.	1.99	1.22
104	Ril.	0.82	86 h.	2.66	1 h.	0.86	1.05
105	Bom.	0.97	59 h.	1.94	7 h.	0 .94	2.25

(1) Ce tableau ne contient que des résultats relatifs à la créatinine. Au moment où j'ai fait ces analyses, je n'avais pas d'autoclave, je n'ai donc pu rechercher la créatine. Par contre le Tableau VIII donne des résultats complets.

TABLEAU VII (suite)

Nos	Noms des Malades	CRÉATININÉMIE			CRÉATININURIE		
		Entre les crises	Temps écoulé depuis la crise jusqu'au prélèvement	Après la crise	Temps écoulé depuis la crise jusqu'au prélèvement	Entre les crises	Après la crise
106	Const.	2.01	23 h.	2.19	12 h.	1.90	2.12
107	Bind.	0.81	64 h.	2.21	3 h.	0.86	3.17
108	Ran.	0.80	56 h.	2	9 h.	0.82	2.14
109	Plant.	1.12	37 h.	1.99	2 h.	1.31	2.11
110	Cros.	1.97	17 h.	2.11	2 h.	1.96	1.97
111	Thom.	1.17	44 h.	1.92	1 h.	1.28	1.27
112	Vinc.	0.86	59 h.	3.08	2 h. 1/2	0.91	1.97
113	Ramp.	2.10	18 h.	1.98	2 h.	1.98	2.19
114	Ta.	1.97	21 h.	2	5 h.	1.87	1.96
115	Piz.	0.81	54 h.	2.01	6 h.	0.79	2.26
116	Jeay.	1.84	49 h.	2.24	2 h.	1.86	2.81
117	Don.	0.80	81 h.	1.94	3 h.	0.86	1.87
118	Vill.	0.77	58 h.	1.89	7 h.	1.02	1.28
119	Pau.	1.96	17 h.	2.26	2 h.	2.01	1.99
120	Nir.	2.08	13 h.	2.84	3 h.	2.09	2.97
121	Saco.	1.91	12 h.	2.06	4 h.	2	2.26
122	Pot.	1.89	20 h.	1.98	7 h.	1.97	2.88

Cette affection, de pathogénie mystérieuse jusqu'à nos jours, a vu ses manifestations expliquées très rationnellement ces dernières années. Nous avons pu grouper cinquante-neuf malades et voici les résultats obtenus.

Je fais remarquer que tout traitement avait cessé chez ces sujets depuis au moins quatre jours et pendant toutes nos recherches.

Van Hoogenhuyze, Von Doeschte et Skutezki avaient déjà trouvé de l'hypercréatininurie chez les épileptiques, mais à eux trois ils n'ont publié que cinq observations et n'ont pas indiqué la variation du taux de ces substances chez ces malades.

Nos résultats, groupés dans les tableaux précédents, permettent un certain nombre de considérations intéressantes quant à la créatinine. Tout d'abord pour ces malades, notre méthode d'investigation a un peu varié.

Nos premières recherches nous avaient montré que la teneur du sang et de l'urine en corps créatiniques variait fortement chez un même malade, et ce dans un temps relativement court. A la réflexion, nous avons été amenus à penser que la position de la crise épileptique dans le temps, par rapport au prélèvement de sang et d'urine, était le facteur primordial conditionnant le taux des corps créatiniques. Nos dosages ont confirmé cette manière de voir, et les notions que nous avons acquises sur les rapports de l'holosympathique et de l'épilepsie nous rendent ce phénomène logique.

Nous avons donc, dans ces cas, été obligé de tenir compte du moment où ont eu lieu ces prélèvements par rapport à la crise pour interpréter nos résultats. Nous n'avons pu, malheureusement, procéder à des recherches graduellement, espacées avant ou après la crise. Il est en effet impossible de prévoir l'état du mal et par conséquent d'être auprès du malade au moment voulu. Cependant, parmi nos observations, toutes les durées depuis la crise ont pu être observées, et pour chaque malade deux dosages ont été faits, l'un dans un temps relativement court après la crise, l'autre entre les accès.

Nous avons pu également par quatre fois noter une crise intervenant moins de une heure après notre prise de sang.

Chaque fois que nous l'avons pu, nous avons également analysé à ce point de vue les urines recueillies par sondage au moment même du prélèvement.

J'ai indiqué dans ces tableaux l'espace de temps qui sépare les prélèvements de la crise. Je n'ai écrit ces chiffres qu'une fois : pour la créatinémie. Ils s'appliquent également, colonne pour colonne, aux recherches dans les urines, car les prélèvements ont été faits en même temps.

Ces résultats indiquent nettement, en général, que la créatinine est en quantité *de plus en plus faible*, aussi bien dans le sang que dans l'urine, *à mesure que l'on s'éloigne de la crise*, ou, si l'on aime mieux, *que l'on se rapproche de la nouvelle.*

TABLEAU VIII

EPILEPTIQUES

DOSAGE DE LA CREATINE ET CREATININE DANS LE SANG ET DANS L'UI

CRÉATININÉMIE ET CRÉATINÉMIE

(SANG)

AVANT LA CRISE						APRES LA CRISE			
Nos	Malades Noms	Créatinine préformée	Temps écoulé depuis la crise jusqu'au moment du prélèvement	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préformée	Temps écoulé depuis la crise jusqu'au moment du prélèvement	Créatinine totale	
123-	Sab. P.	1.04	38 h.	8.02	6.98	2.20	3 h.	14.51	1
124	Sab. J.	0.90	81 h.	4.50	3.60	2.27	1 h.	13.12	1
125	Viall.	1.95	16 h.	12.22	9.67	1.90	5 h.	11.21	
126	Pom.	2.54	12 h.	11.28	9.74	2.60	2 h.	16.31	1
127	Duc.	2.12	18 h.	11.41	9.29	3.60	0 h. 1/2	11.04	
128	Tys.	1.17	28 h.	8.31	7.14	1.97	3 h.	11.22	
129	Pst.	0.64	101 h.	3.94	3.30	2.61	1 h.	11.29	
130	Con.	0.71	87 h.	3.71	3.01	2.17	2 h.	11.21	
131	Mais.	0.82	82 h.	4.64	3.82	2.09	4 h.	18.44	1
132	Luis.	1.86	34 h.	8.97	7.11	2.86	6 h.	14.51	1
133	Paul.	2.04	24 h.	10.01	7.97	1.87	3 h.	9.88	
134	Leg.	2.19	16 h.	10.14	7.95	1.94	2 h.	12.51	1
135	Ling.	0.97	56 h.	4.46	3.49	2.36	1 h.	17.21	1
136	And.	0.61	104 h.	3.57	2.96	2.43	1 h.	13.56	

TABLEAU VIII *bis*

CRÉATININURIE ET CRÉATINURIE

(URINE)

AVANT LA CRISE			APRES LA CRISE		
ne ée	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine
	0.94	0.04	2.12	2.94	0.82
	—	Pas de créatine	0.21	—	Pas de créatine
	2.61	0.76	1.84	2.17	0.33
	2.77	0.90	2.19	2.96	0.77
	—	Pas de créatine	0.80	—	Pas de créatine
	—	—	1.92	2.16	0.24
	—	—	0.84	—	Pas de créatine
	—	—	1.86	1.96	0.10
	—	—	2.10	2.66	0.56
	—	—	1.99	—	Pas de créatine
	2.04	0.18	2.01	2.81	0.80
	—	Pas de créatine	2.63	3.02	0.39
	—	—	1.89	—	Pas de crétaine
	—	—	1.97	—	—

TABLEAU IX

EPILEPTIQUES

DOSAGES DES CORPS CRÉATINIQUES ET CRISE

N°	Nom	Situation dans le temps du prélèvement par rapport à la crise	SANG			URINE		
			Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine
		Avant.	0.85	3.66	2.81	0.76	—	Pas de créatine
		1/2 h. après.	1.92	10.08	8.16	0.75	—	—
		1 h. 1/2 après.	3.45	16. 54	13.09	1.96	2.80	0.84
137	Col.	2 h. 1/2 après.	3.59	17.57	14.06	—	—	Pas de créatine
		5 h. après.	3.50	16.30	13.80	—	—	—
		7 h. après.	3.42	17.20	13.78	2.25	3.23	0.98
		12 h. après.	3.06	15.10	12.04	2.20	2.80	0.06
		Avant.	0.94	3.88	2.94	0.81	—	Pas de créatine
		1/4 h. après.	1.87	9.98	8.11	—	—	—
		1 h. 1/2 après.	2.38	11.62	9.24	0.84	—	—
138	Che.	2 h. 1/2 après.	2.37	11.63	9.26	1.86	2.56	0.70
		5 h. après.	2.39	11.64	9.25	—	—	Pas de créatine
		7 h. après.	2.01	10.52	8.51	1.84	2.58	0.74
		12 h. après.	1.97	9.83	7.86	—	—	Pas de créatine
		Avant.	0.89	3.79	2.90	0.89	—	—
		1/2 h. après.	2.97	12.48	9.51	—	—	—
139	Mal.	2 h. après.	3.04	17.64	14.60	—	—	impossible
		3 h. après.	3.11	18.19	15.08	—	—	à sonder
		8 h. après.	1.99	12.24	10.25	—	—	Pas de créatine
		12 h. après.	1.88	11.32	9.44	1.89	2.50	0.61
		Avant.	0.74	3.71	2.97	0.90	—	Pas de créatine
		3/4 h. après.	1.94	11.35	9.41	—	—	—
140	Rail.	2 h. après.	2.86	14.42	11.56	—	—	—
		3 h. après.	2.95	15.76	12.81	1.94*	2.75	0.81
		7 h. après.	2.14	12.16	10.02	1.81	2.39	0.58
		12 h. après.	2.01	12.13	10.12	—	—	Pas de créatine

(1) Les quatre prélèvements ont pu être faits par hasard. Alors que nous étions à l'hôpital pour piquer d'autres malades, nous avons été averti à quatre reprises qu'un sujet qui venait d'être piqué entrait en crise. Nous en avons profiter pour les suivre.

Les cas 137, 138, 139, 140 que nous avons groupés intentionnellement sont typiques à cet égard. Ils montrent que le taux le plus bas des corps créatiniques se trouve ou moment où la crise va éclater. Puis, l'accès se terminant, il se produit une abondante créatinémie et créatininémie qui atteint son maximum au cours de la deuxième heure. Ensuite, le chiffre mesurant la créatinémie reste constant jusqu'à la cinquième ou huitième heure suivant les sujets. A ce moment, on observe une légère diminution qui s'accentue à la douzième heure.

Dans l'urine, les chiffres qui mesurent les quantités de corps créatiniques dissous sont à peu près égaux à ceux trouvés avant l'accès. Mais vers la deuxième heure ils s'accroissent brusquement pour atteindre leur maximum à la troisième heure. Ce retard s'explique par l'obstacle rénal.

Pour la majorité de nos sujets, de pareilles constatations sont faites. La valeur des corps créatiniques, très constants pendant une période de deux à cinq heures après la crise, décroît ensuite plus ou moins rapidement suivant les sujets. Et à ce propos, nous avons remarqué que d'une manière générale, les malades, chez qui les crises étaient très espacées, voyaient le taux de leur créatinémie décroître plus lentement que ne le fait le chiffre correspondant chez les malades à crises rapprochées.

Puis, après un temps variable, que j'évalue entre trente-six à soixante-cinq heures et peut-être plus, cette valeur du métabolisme créatinique, après avoir passé par la normale (malades 98, 109, 111) devient inférieure à cette normale, mais tout d'abord de très peu. Leur valeur continue par la suite à décroître, jusqu'à la crise nouvelle. Ainsi donc, la courbe qui pourrait représenter ces variations serait discontinue. Partant d'une valeur maxima quelques instants après la crise, elle revient à la

normale après un temps variable et elle continue à décroître jusqu'à sa valeur minima qui se localise à l'instant précédant immédiatement la crise. Puis, sur la fin de la crise, elle repasse brusquement par son maximum et continue son cycle. Ces résultats se traduisent aisément à l'aide du test que nous avons décrit.

L'état hypervagotonique va en croissant jusqu'au moment de la crise et celle-ci se déclanchant dans cet état : nous nous trouvons donc d'accord avec l'opinion de Tinel et Santenoise. A la suite de la crise, un état orthosympathicotonique suffisamment intense s'établit immédiatement. Et même si l'on tient compte de ce fait que vingt-cinq minutes suffisent pour voir apparaître une hypercréatinémie nette, quoique faible, on peut penser que cet état d'hyperorthosympathicotonie apparaît pendant la crise même qui aurait ainsi deux phases :

— la première : *hypervagotonique* et *déchaînante;*

— la deuxième : *hyperorthosympathicotonique* et *terminale*

Puis le tonus orthosympathique garde une valeur fonctionnelle à peu près constante pendant quelques heures et cette valeur va ensuite en décroissant d'une manière continue jusqu'à s'annuler après un temps plus ou moins long qui nous paraît dépendre de la fréquence des crises. On conçoit en effet qu'un malade à accès rapprochés a moins de temps pour réaliser à nouveau son hypervagotonique; la décroissance du tonus orthosympathique doit donc être plus rapide. L'organisme atteint alors un état d'équilibre vagosympathique qui doit durer très peu, car je ne l'ai rencontré que trois fois. Enfin le vague prend la prédominance et son tonus va en s'accroissant jusqu'à une nouvelle crise. *Nous n'avons pas, parmi nos cinquante-six malades, trouvé d'exception*

capitale à l'ensemble des phénomènes que nous venons de décrire.

Nous devons noter qu'un nouveau phénomène est apparu. Il est démonstratif et signale, à notre avis, la valeur élevée du tonus orthosympathique : c'est l'apparition de la créatine dans l'urine. Il faut en effet que le métabolisme créatinique soit imprtant pour qu'il y ait créatinurie.

Myers, Fine avaient déjà signalé cette hypocréatinémie et hypocréatininémie entre les crises d'épilepsie, mais sans interpréter ce phénomène. Donc, en résumé, nous constatons expérimentalement :

— 1° Que la crise d'épilepsie se produit toujours dans un état d'hypervagotonie prononcé de l'organisme;

— 2° Que cet état cesse brusquement pendant la crise pour céder la place à une hyperorthosympathicotonie intense;

— 3° Que cette hyperorthosympathicotonie, après une période d'état relativement courte, va en diminuant et cède la place à une hypervagotonie qui s'accroît jusqu'à la crise nouvelle; et le cycle continue.

J'ajoute que dans tous les cas, nous avons pratiqué les épreuves végétatives, déjà décrites. Elles ont été en accord avec tout ce que nous avons dit.

En définitive, et par un autre chemin, nous aboutissons donc aux mêmes conclusions pathogéniques que Tinel et Santenoise quand à l'état de tonus holosympathique au cours des différentes manifestations de l'épilepsie et notre test se trouve à nouveau confirmé.

§ IV. — **Agités maniaques**

Nous avons groupé vingt-sept malades de cette catégorie. Parmi un assez grand nombre de sujets réunis à

TABLEAU X

DOSAGE DE LA CREATINE ET CREATININE CHEZ LES AGITES MANIAQUES

N°	Nom	SANG			URINE		
		Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine
141	Foat.	2.14	12.51	10.37	1.61	—	Pas de créatine
142	Cas.	2.17	10.22	8.05	1.88	—	—
143	Fr.	3.21	14.51	11.30	2.12	—	—
144	Mus.	1.92	7.98	6.04	1.87	1.94	0.07
145	Pew. * (1)	1.88	9.56	7.68	1.98	2.12	0.14
146	And.	1.97	14.24	12.27	2.01	2.59	0.58
147	Mal.	2.12	13.52	11.40	2.36	2.91	0.55
148	Mhl.	3.24	14.63	11.39	3.21	3.58	0.37
149	Bas. *	3.06	21.41	18.35	2.42	2.69	0.27
150	Beau.	1.54	11.14	10.60	2	—	Pas de créatine
151	Chay. *	6.88	19.66	12.78	1.97	2.14	0.17
152	Beau.	2.21	12.62	10.41	2.81	—	Pas de créatine
153	Tenq.	2.56	9.41	6.85	1.98	—	—
154	Cal.	2.48	14.95	11.48	2.11	2.81	0.70
155	Gar.	2.61	11.41	9.80	2.64	—	Pas de créatine
156	Dech.	2.12	11.56	9.44	1.88	1.94	0.06
157	Vinc.	1.86	12.59	10.73	1.97	2.16	0.19
158	Gid. *	2.34	17.12	14.78	1.56	—	Pasd e créatine
159	Cad. *	2.46	14.56	12.10	2.32	—	—
160	Ars.	2.18	10.11	7.93	2.41	—	—
161	Char.	2.58	12.39	9.81	1.89	—	—
162	Coil.	3.51	15.59	12.08	2.81	3.67	0.86
113	Réal.	2.49	12.35	9.86	1.22	—	Pas de créatine
164	Ben.	2.17	13.53	11.76	2.76	2.78	0.42
165	Rar.	1.28	9.79	7.81	1.94	—	Pas de créatine
166	Tri. *	2.81	17.02	14.21	2.92	3.43	0.51
167	Mon.	2.54	11.72	9.18	2.26	3	0.84

(1) Les malades particulièrement agités sont marqués d'un astérisque

l'asile, nous avons choisi de préférence, comme dans chaque groupe d'ailleurs, ceux qui présentaient les symptômes les plus typiques.

Voici les résultats :

On voit donc que presque constamment, et sauf dans deux cas, ces malades ont une hypercréatininémie, hypercréatinémie, et hypercréatinurie constante. Mais leur valeur varie suivant l'état du sujet. Si celui-ci est en période d'agitation (malade avec astérisque) l'hypercréatinémie a une valeur plus grande que si le sujet est en état plus calme. Il n'y a que peu de créatinurie.

Nous voyons donc que l'hyperorthosympathicotonie est constante dans l'agitation maniaque et que sa valeur est en rapport direct avec la plus ou moins grande agitation du malade.

Ici le R. O. C. pratiqué a été vingt-deux fois inversé et trois fois nul. Les épreuves IV et V ont également confirmé nos idées.

§ V. — **Psychose d'angoisse et états anxieux**

Il nous a paru intéressant de comparer les résultats obtenus avec notre test et les conclusions auxquelles sont arrivés MM. Euzière et Margarot au sujet des malades atteints de psychose d'angoisse et d'état anxieux. Nous avons pu réunir vingt-trois malades et nous n'avons trouvé que deux exceptions.

Comme pour les maniaques, ici encore l'hypercréatinémie est constante. Cinq malades ont vu leur prélèvement effectué en plein état d'angoisse. Leur taux de substances créatiniques est très élevé et la créatinurie apparaît.

Nous savons que ces phénomènes contrôlent une hyperorthosympathicotonie, qui est constante ici. Elle a

TABLEAU XI

MALADES ATTEINTS DE PSYCHOSE D'ANGOISSE ET D'ETAT ANXIEUX
DOSAGES DES CORPS CRÉATINIQUES

N°	Nom	DANS LE SANG			DANS L'URINE		
		Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine
168	Cot.	2.46	12.27	8.81	1.72	—	Pas de créatine
169	Fourn.	2.81	10.67	7.86	1.84	—	—
170	Masc.	3.17	16.08	12.91	2.96	3.88	0.92
171	Chai.	2.86	11.70	8.84	1.82	—	Pas de créatine
172	Gau.	1.97	9.58	7.61	1.77	—	—
173	Venc.	2.89	10.83	7.94	1.89	—	—
174	Gad.	2.51	10.23	7.72	1.74	—	—
175	Arso. *	3.96	16.82	12.86	2.26	3.21	0.95
176	Picot.	2.58	13.89	11.31	2.01	—	Pas de créatine
177	Atr.	2.19	11.59	8.40	1.88	—	—
178	Kli.	2.34	10.21	7.87	1.79	—	—
179	Mun.	1.92	9.53	7.61	1.80	—	—
180	Fert.	2.51	10.61	8.10	1.97	—	—
181	Al.	1.99	9.88	7.89	1.08	—	—
182	Mul.	1.86	9.80	7.94	1.67	—	—
183	Bir.	2.17	10.98	8.81	1.94	—	—
184	Dian.	2.86	11.78	8.92	1.89	—	—
185	Aff. *	3.49	15	11.51	2.51	3.44	0.93
186	Vur.	1.82	11.84	10.02	1.10	—	Pas de créatine
187	Tai.	2.54	12.40	9.86	1.98	—	—
188	Sor. *	2.51	17.63	14.12	2.88	3.91	1.03
189	Klein.	1.84	10.01	8.17	1.77	—	Pas de créatine
190	Fou.	1.89	10.20	8.31	1.81	—	—
191	Xim.	2.18	11.29	9.11	2.08	—	—

une valeur beaucop plus élevée et le tonus orthosympathique devient particulièrement exagéré pendant la crise d'angoisse comme le montre l'apparition de la créatine.

Ces résultats cadrent exactement avec les conclusions de MM. Euzière et Margarot. *Ici encore, les épreuves végétatives cadrent avec les taux créatiniques.*

§ VI. — **Réflexions**

Ainsi donc, nous avons constaté que dans l'épilepsie l'accès paroxystique se produit toujours dans un organisme en forte hypervagotonie. Nous avons d'autre part remarqué que cette hypervagotonie, partie d'une valeur nulle, allait progressivement en s'ac roissant jusqu'au moment de la crise. Or, Tinel et Santenoise, nous l'avons vu, à la suite d'une série de recherches sur l'épilepsie et la folie intermittente, étaient également arrivés à cette conclusion : que ces états étaient la manifestion d'un choc et ils avaient également vu que ces accès se produisaient toujours en hypervagotonie. Ils avaient donc pensé, puis démontré, que cet état d'hypervagotonie était *indispensable* à l'apparition de la manifestation en question, et que toute substance modifiant cet état, en diminuant le tonus du parasympathique, diminuait les chances de voir apparaître l'accès. La régularité impressionnante avec laquelle nous voyons les crises se produire en hypersympathicotonie nette, le fait que cet état du tonus n'est pas un accident passager mais le résultat d'une variation progressive de l'organisme, nous fait adopter cette dernière théorie. *Les valeurs que nous trouvons pour les taux créatiniques suivent exactement comme nous l'avons indiqué l'état des tonus végétatifs trouvés par les épreuves classiques. Ces deux hypothèses se vérifient donc l'une l'autre.*

Nous allons les démontrer à nouveau lorsqu'après avoir étudié l'Asthme, nous appliquerons notre épreuve à ce nouveau syndrôme. Nous indiquerons alors ces recherches et donnerons nos conclusions générales.

CINQUIEME PARTIE

L'ASTHME

CONSIDÉRATIONS PRÉLIMINAIRES

Nous sommes, à ce point de notre travail, arrivé à une série de notions bien nettes. Nous savons reconnaître à coup sûr l'état du tonus des constituants de l'holosympathique. Il nous est même possible de suivre toutes ses variations. Nous avons vu les rapports étroits qui existent entre l'activité du parasympathique et l'apparition des phénomènes des déséquilibres humoraux. De tout temps intéressé à l'asthme, manifestation typique dépendant de l'ensemble des phénomènes que nous venons d'étudier, il m'a paru intéressant d'appliquer notre *test nouveau*, plus haut décrit, à la recherche des fonds nerveux sur lesquels évole ce syndrôme. Les auteurs ont, en effet, très longuement discuté pour savoir si l'Asthme dépendait de la vagotonie, de la sympathicotonie, ou d'un déséquilibre organo-végétatif fondamental à sens variable.

Nous avons cherché à préciser. Nous avons voulu savoir si la crise d'asthme nécessitait un état du tonus particulier, toujours le même, et dans ce cas, le sens de ce tonus. Ou bien, au contraire, si la dypsnée, asthmatique, paroxystique, était indépendante du système végétatif. Nous avons été favorisé dans nos recherches. En effet, l'asthmatique vrai devient rare dans nos services hospitaliers, et bien souvent il arrive qu'un malade très dypsnéïque chez lui, respire infiniment mieux à l'hôpital.

D'autre part, quand bien même des crises se produiraient, il est bien difficile, malgré l'extrême bonne volonté, de les observer, la plupart se passant la nuit. Je n'ai pas eu à souffrir de ces inconvénients. Il m'a été facile, dans la clientèle étendue de mon père, au Mont-Dore, de choisir des cas d'asthmatiques types et d'observer leurs crises. J'espère n'avoir pas trop mal utilisé les cas cliniques superbes qui s'offraient à mon observation. J'indiquerai les conclusions auxquelles m'ont amené ces recherches après avoir rappelé les quelques notions indispensables à une connaissance judicieuse de l'Asthme et exposé les recherches effectuées.

Les épreuves végétatives scrupuleusement pratiquées chez chaque malade ont également vérifié, ici encore, ce que nous avons dit des rapports de l'holosympathique avec les taux des corps créatiniques.

CHAPITRE I

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE GÉNÉRALE DE L'ASTHME

Dans son Traité classique de Médecine, Brissaud donne de l'asthme cette définition : « C'est une névrose respiratoire caractérisée par une crise de dypsnée paroxystique, le plus souvent accompagné de troubles vaso-secrétoires des muqueuses des voies aériennes ».

G. See ajoutait que cette névrose était due à une excitabilité pervertie du centre respiratoire, mais excitabilité dont le mécanisme demeurait inconnu.

Aussi l'asthme était considéré comme une maladie nerveuse sans cause connue, sans lésion anatomique : *c'était l'asthme essentiel*. On connaissait aussi l'asthme d'origine rénale, cardiaque, digestif, mais il était traité comme si le mécanisme avait consisté en une irritation du bulbe par un réflexe partant de ces organes.

§ I. — Intoxications et infections

Quelques auteurs pensaient que la cause de l'Asthme se trouvait peut-être dans une viciation du sang. Huchard écrit que : L'asthme essentiel, dit nerveux, est le résultat d'une intoxication », et il attribue la fréquence nocturne des crises d'asthme à ce fait que les émonctoires ne fonctionnent pas pendant cette partie de la journée et qu'ils laissent ainsi les poisons organiques s'accumuler. Bru-

gelmann admettait comme cause du mal des substances toxiques dissoutes dans le sang. Bouchard appliquait à cette affection sa théorie de l'intoxication ptomaïnique alimentaire. Schlemmer Père, indiquait comme cause probable, la décharge d'acide urique. Moncorgé écrit que tout asthme sous-entend une infection ou une intoxication : « Cette conception est, à mon sens, la clef de voûte de l'édifice asthmatique », dit-il: Nous verrons que cette affirmation est peut-être un peu trop exclusive.

Mais l'étiologie la plus universellement admise, la cause première de cette hyperexcitabilité du bulbe nécessaire à la production des symptômes asthmatiques, est la *diatèse arthritique*.

Mon père écrit que « l'asthme est la manifestation de l'empoisonnement du système nerveux » et que le « nervosisme », lui-même, « est fonction de l'arthritisme » Puis, plus loin : « La diathèse neuro-arthritique domine toute la pathologie de l'asthme ».

Bouchard s'était fait le défenseur de cette conception Il définit la diathèse : « Un trouble permanent de la nutrition qui pourrait provoquer ou entretenir des maladies différentes comme siège, comme évolution et comme processus pathologique ». Pour lui, la diathèse arthritique est donc un ralentissement de la nutrition. Glénard y voit une déficience hépathique; Landouzy, une bradytrophie; Dukowicht, une perturbation des centres moteurs; Guyot, une infection par le dyplocoque rhumatismal; mon père la conçoit comme « un vice originel protoplasmique diminuant la vitalité des tissus ». L. Bernard et Parret estiment que l'on doit peut-être rattacher à la tuberculose cette diathèse. Pour Miranda, l'arthritisme est l'intégration de toutes les intoxications et infections chroniques particulières, c'est dire que cha-

cune de ces causes peut mettre l'organisme en état de ralentissement de la nutrition et de troubles profonds.

Cette diathèse, comme toutes les intoxications, agit sur le système nerveux : on a alors le neuro-arthritisme. L'asthme est avant tout un syndrôme d'intoxication, de perturbation nerveuse, des spasmes nerveux, et Moncorge montre depuis longtemps chez ses malades que les réflexes tendineux sont toujours exagérés.

Pour Bouchard et Legendre, l'asthme est une manifestation de la goutte, ainsi d'ailleurs que le pensent Schlemmer Père et Haig. Ce dernier expliquait ce mécanisme en disant que l'organisme intoxiqué par le poison *acide urique*, se défendait par la crise et éliminait les corps toxiques par les secrétions bronchiques. Et cette hypothèse doit être envisagée et discutée ici, car on a voulu la remettre à l'honneur. Il est évident que l'on trouve de l'hyperuricémie dans certains cas d'asthme. Mais il n'y a pas lieu de généraliser, bien au contraire. Seules, en effet, dans cette hypothèse, les nucléo-protéïdes pourraient intervenir : tout asthme serait donc d'origine alimentaire. Or, une multitude de faits cliniques montrent le contraire. En vérité, cette hyperuricémie ne doit d'apparaître qu'à une déficience hépatique, de même que l'oxalémie de Loefer et Béchamp ou que l'« hypercholestérinisme » de Cantonnet.

Mais la diathèse arthritique est héréditaire et l'asthme l'est également, surtout par hérédo-terrain. On savait aussi, et les traités cliniques l'expliquent tout au long, que l'asthme peut être produit par une irritation du pneumo-gastrique dans l'un quelconque de ses territoires anatomiques. Il s'agit là d'un réflexe occasionné par une lésion. Chaque lésion d'un organe en connexion avec l'holosympathique peut donc produire de l'asthme; il doit donc maintenant être considéré comme un *syn-*

drôme. Nous allons, à propos de chaque grand système anatomique, voir quelles perturbations peuvent donner naissance à un réflexe asthmogène.

§ II. — **Asthme réflexe**

1° *Réflexe d'origine nasale*. — Moncorgé a une théorie personnelle qu'il convient d'expliquer au début de ce paragraphe. « Tous les réflexes de l'asthme respiratoire sont solidaires », dit-il; « toute dypsnée paroxystique caractérisée par un élément spasmodique et un élément vaso-secrétoire, doit être considéré comme un asthme, un asthme « *vrai* » quelle que soit son étiologie et quel que soit son mécanisme pathogénique ». Besançon arrive à une conclusion presque analogue, mais conserve le cadre nosologique habituel. Nous pensons, pour notre part, qu'il serait séduisant de classer dans un même grope toutes les dypsnées paroxystiques, mais en tenant compte de leur étiologie et de leur mécanisme. Nous indiquerons, dans nos conclusions, comment il nous paraît possible et nécessaire de modifier cette classification.

Il est cependant bien certain qu'un réflexe, parti d'une région quelconque de l'arbre respiratoire, peut déclancher l'accès d'asthme typique, et en particulier la muqueuse pituitaire est extraordinairement riche en affections asthmogènes. Dans l'asthme nasal, il faut distinguer, comme le dit Roux : « l'asthme étiologique nasal » et « l'asthme symptomotologique nasal». Nous ne voulons nous occuper que de l'asthme provenant de l'irritation pituitaire. En premier lieu, les polypes du nez sont la cause principale de cette affection, et Schmiegelow donne la proportion de 8 pour 100; Duplay, Fraenkel, Henrig, Mackensie, Trousseau, Hartmann et Schaffer, André J. parlent de la fréquence du polype

comme cause asthmogène, mais tous indiquent que cette formation n'est qu'une cause irritante et n'agit qu'en qualité de corps étranger. Mattei a d'ailleurs montré qu'un corps étranger, introduit dans une narine, pouvait déclancher, sur terrain favorable, la crise.

Richartson a incriminé la sinusite maxillaire. Gellé toutes les malformation de la cloison ou des cornets. Il fallait aussi se demander si toute la surface de la muqueuse était apte à transmettre une irritation, certains auteurs divisant la pituitaire en zones hyperesthésiées et en zones anesthésiées. On sait, depuis Henrig et Torstenson, que toute la surface est sensible. On sait aussi qu'en dehors des lésions anatomiques de la cavité nasale, une simple excitation du tri-jumeau, par un excitant déterminé, peut provoquer le réflexe. Nous reviendrons sur ce point à propos de l'asthme anaphylactique. Notons ici pour mémoire la théorie de Tardieu qui voyait dans le voisinage du pharynx et du bulbe l'explication du mécanisme de l'Asthme.

2° *Réflexe de l'appareil digestif.* — Cet appareil joue un rôle très important. Mathieu, Percepied, Huchard, Henoch, Silbermann, indiquent le rôle de l'estomac dans la production de l'Asthme. Kuss pense à une excitation de la terminaison du vague dans la dyspepsie. Knapp pense que c'est la distension de l'estomac par les gaz qui excite ces terminaisons. Loeper, Debray et Forestier indiquent que les toxines contenus par cet organe peuvent arriver directement au contact des fibres nerveuses, grâce à de fines éraillures de la muqueuse.

Le foie est une cause fréquente d'auto-intoxication : on peut donc penser qu'il sera une cause importante d'asthme. Maas et Paulow ont vu que la déficience du foie pouvait donner de la dypsnée. Pour Moncorgé, la lésion hépatique est primitive, ainsi que pour Glénard

et de Grandmaison, et ils pensent que le gros foie des asthmatiques pourrait provoquer directement le réflexe vagal par irritation mécanique des terminaisons au niveau de la cellule hépatique. Heckel signale que la vésicule biliaire peut avoir la même action.

Parfois on voit une colique hépatique guérir brusquement la crise d'asthme et nous-même, nous avons, au Mont-Dore, depuis deux ans, un malade, gros mangeur, à foie hypertrophié et chez qui les manifestations hépatiques alternent avec les crises d'asthme. Ce malade, par deux fois, fut atteint de coliques hépatiques au cours de sa saison, et on notait une très nette diminution de la dypsnée pendant toute l'évolution de cette affection surajoutée.

Mais l'action de l'insuffisance hépatique est beaucouq plus importante : « Le foie est le pivot de l'asthme », dit Moncorgé; — « le foie d'abord, le reste ensuite », ajoute-t-il. Et, effectivement, Widal, Abrami, Iancovesco ont étudié une fonction qu'ils appellent « *protéopéxique* ». Cette fonction consiste pour cet organe à arrêter les substances albuminoïdes incomplètement digérées. Ces auteurs ont montré que, si elle devient déficiente, les albumines étrangères pénètrent dans le milieu intérieur et provoquent un déséquilibre colloïdal, avec crise hémoclasique typique, et Widal pense que cette crise est constante. Galop ne le trouve que dans 77 % des cas. Nous reviendrons sur ce point lors de l'étude de l'asthme anaphylactique.

L'intestin a aussi son rôle dans la production de l'asthme. Moncorgé et Lyon le signalent. Schlemmer Père trouve la dypsnée asthmatiforme, après des selles lientériques. Guttmann et Roche le notent après la distension de l'intestin par les gaz, et l'appendicite; ici le mécanisme est spécial, car le vague est irrité directe-

ment et l'appendicectomie le guérit, et cela immédiatement, sans délai, ce qui est symptomatique. On le signale également après la constipation et l'entérécolyte membraneuse où il semble être dû à l'intoxication et à l'infection, comme Falloise le montre. Franck démontre que le réflexe, parti de l'intestin, suit la pneumo-gastrique et donne une symptomatologie asthmatiforme. De son côté, Brugelmann cite quelques observations d'asthme par lésions dentaires.

3° *Réflexe Génito-Urinaire.* — Lorsque le filtre rénal est altéré, en particulier par artério-sclérose, la plupart des produits de déchets, au lieu d'être éliminés, passent dans la circulation générale et entretiennent ainsi un état d'intoxication chronique, d'urémie; et Rapp et Lasègue ont noté un asthme ayant cette origine. Brault a surtout décrit l'asthme urémique aigu qu'il croit possible, et Chauffard l'asthme urémique chronique, plus vraisemblable. Huchard, Hutinel croient également à un asthme d'origine diabétique.

Le système génital est aussi facteur d'asthme. Mlle Mortier, dans sa thèse, en cite une très complète observation. Lévy, Barety ont insisté sur cette étiologie et ont pensé à une influence de la sécrétion ovarienne. Ils ont noté que dans les quelques jours qui précèdent les règles, les crises d'asthme étaient fréquentes; mais au contraire, l'établissement des pertes amenait une sédation des phénomènes dypsnéïques. Nous pouvons aujourd'hui expliquer ce phénomène, comme nous le verrons plus loin. Engelmann note le rapport de l'asthme avec les flexions utérines. Kuss admet que l'excitation utéro-ovarienne produit l'asthme. Pour Nicolas, la grossesse a une influence constante et Landouzy cite deux malades chez qui le coït déclanchait la crise.

4° *Réflexe Cardio-Artériel.* — Le sang étant le milieu dans lequel se drversent tous les poisons de l'organisme, on conçoit le rôle important qu'il doit jouer dans la production de l'asthme, soit par excitation du bulbe, soit par excitation des terminaisons nerveuses endo-vasculaires.

Franck a vu qu'une excitation de l'endocarde pouvait provoquer le spasme bronchique. G. See, Trousseau, Potain, Moncorgé ont montré des asthmes provoqués par une lésion artérielle, anévrysme, aortite chronique, aorte-coronarite. On sait qu'en général les asthmatiques purs sont des hypotendus. Trousseau a vu des asthmes à la suite de lésion nitrale.

5° *Réflexe d'origine respiratoire.* — Tout l'arbre respiratoire peut donner le réflexe asthmogène et la laryngite aigüe, et surtout la trachéite sont des causes relativement fréquentes. Une bronchite aigüe, une adénopathie, trachéo-bronchique ont été observées.

L'emphysème peut également provoquer l'asthme, comme le démontre Gallois.

Bard étudie le rapport de la tuberculose, et par suite, de l'asthme. Tapier et Beclère démontrent que ce rapport est fréquent et M. Besançon insiste à nouveau dans ce sens.

L'étiologie tuberculeuse de l'asthme fut passionnément discutée. Dans une première période, les auteurs enseignaient l'incompatibilité absolue entre ces deux affections; Pidoux, Gueneau, de Mussy furent les ardents défenseurs de cette théorie, ainsi que Clarke, Pierre et Brugelmann.

Puis par un renversement d'idées rapide, on a pensé que bien au contraire la tuberculose pouvait être une cause asthmogène fréquente. Trousseau avait même cette

conception bizarre que : « des parents tuberculeux pouvaient procréer des enfants asthmatiques et, réciproquement, des asthmatiques pouvaient donner naissance à des enfants tuberculeux ». Sée pensait que l'asthme était le premier symptôme de la tuberculose; Pujade et Bard l'ont décrit comme un signe de phtysie fibreuse. Aslagnian admet l'asthme pré-tuberculeux. Enfin, Pierry et Mlle Epchtein étudient longuement l'asthme tuberculeux, ainsi que Dumarest, Reboul et Roux.

Mais le champion de l'idée fut Landouzy pour qui cette affection est toujours une tuberculose larvée : « Les asthmatiques sont des tuberculeux à localisation fruste, dit-il, des névrosés pulmonaires asthmatiformes. »

Actuellement, on trouve cette conception par trop exclusive et Marfan, en particulier, écrit : « L'asthme n'est pas toujours une manifestation de la tuberculose; dans le premier âge, il apparaît comme indépendant de cette affection. S'il n'est pas impossible que, dans certains cas, il existe une relation entre ces deux états, cette relation n'est ni démontrée ni définie. » Nous pensons au contraire que la relation est bien démontrée et bien définie. Nous allons voir ici une modalité de ces rapports, nous en verrons une seconde en étudiant l'anaphylaxie. En 1920,, MM. Besançon et I. de Jong apportent une conception nouvelle permettant de mieux comprendre le mécanisme de l'asthme. On savait qu'une lésion, une sclérose d'origine quelconque pouvaient provoquer le reflexe asthmogène; mais on se demandait pourquoi un même sujet localise toujours sur son poumon des réflexes différents ou des perturbations humorales ou nerveuses. Mon père avait déjà écrit que l'asthme est « toujours sous la dépendance de zones asthmogènes reflexes ». Pierry et Dumarest avaient

aussi parlé d'épine et de sclérose du poumon, mais sans en dégager nettement l'idée. M. Besançon, au contraire, donne clairement la notion « d'épine respiratoire » qui, non seulement provoquerait l'asthme, mais qui, en tout état de cause « *cristallisérait* » la réaction de l'organisme sur l'appareil respiratoire. Pour M. Besançon, cette sclérose *précède* donc l'asthme et n'en est pas la conséquence, et l'auteur insiste à propos de la dypsnée paroxystique des cardio-rénaux sur l'importance et la nécessité de cette sclérose pulmonaire préexistante et pouvant être d'origines très diverses, mais localisant la crise. Il rappelle également le rôle des petites infections saisonnières qui provoquent un état de sensibilisation du poumon. Daniélopolu pense également que cet organe est plus spécialement sensible, parce que c'est par lui que s'est faite la sensibilisation générale.

Et cette théorie permet de mieux comprendre l'asthme traumatique de Lœper et Cordet que ces auteurs ont remarqué chez les blessés du poumon; les asthmes d'origine syphilitique, signalés par Oualid, et les pneumopathies avec congestion unilatérale de Percepied.

Enfin, Daydé arrive à reproduire expérimentalement les symptômes de l'asthme en excitant soit le bout central, soit le bout périphérique du pneumo-gastrique sectionné, ce qui indique qu'une excitation d'origine centrale peut parfaitement produire l'asthme.

6° *Reflexe du Système nerveux.*

L'asthme a toujours un facteur nerveux; le point d'arrivée du reflexe aux centres peut emprunter des voies extrêmement différentes. Les réflexes centrifuges suivent obligatoirement l'holosympathique. Et l'asthme a cette particularité de n'avoir presque jamais de lésion anatomique nerveuse qui pourrait gêner la conduction

de l'influx. Il affecte donc, en général, l'allure d'une névrose. On n'a jamais observé, comme étiologie possible, une impression psychique, capable cependant de provoquer la crise. De même les affections du système nerveux central ne paraissent pas asthmogènes, puisque Brisseau est le seul à signaler un cas d'asthme provoqué par une lésion d'un centre nerveux; dans le cas particulier, il s'agissait d'une sclérose en plaques du bulbe.

Mais les perturbations physiologiques du bulbe sont asthmogènes par excellence. Brown Sequart estime qu'une irritation périphérique agissant sur le bulbe, celui-ci peut dynamogéniser les différentes parties du corps et certains auteurs trouvent là une explication suffisante de l'*asthme essentiel*. Brugelmann en particulier attribuait à la cellule nerveuse une perversion acquise ou héréditaire, « un tic spasmogène » suivant son expression. Cette conception est universellement rejetée aujourd'hui. Dès 1903 d'ailleurs, dans un mémoire présenté à l'Académie de Médecine, mon Père rejetait la notion d'asthme essentiel « existant en soi et sans cause provocatrice ». Il pense que l'asthme suppose toujours « une lésion provocatrice » déclanchant l'accès. Et il écrit : que l'asthme « est toujours fonction d'une altération le plus souvent hématique » et que « cette altération hématique », cette « diathèse, vice originel protoplasmique, crée sur tout l'individu qui en est entaché et très probablement par l'intermédiaire du système nerveux vaso-moteur » un état qui rend l'organisme susceptible d'être asthmatique.

Aujourd'hui, on dit que l'asthme est la conséquence d'un déséquilibre « hématique » et d'un déséquilibre des colloïdes du sang et du « protoplasme », ensemble de perturbations commandé par « le système nerveux

vaso-moteur », c'est-à-dire l'holosympathique. On voit que la clinique et les connaissances classiques, pour un observateur sagace et de talent, pouvaient — sans pénétrer dans l'intimité du mécanisme des phénomènes — en donner une explication générale que les recherches de laboratoire confirment aujourd'hui, en y ajoutant les principes qui les commandent et les détaillent; le vocabulaire changé, ne contribue pas peu non plus à moderniser une idée.

Enfin Billiet et Barthez avaient vu un asthme d'origine ganglionnaire par adénite inflammatoire impressionnant le vague. Telles étaient les opinions que les différents auteurs avaient de ce symptôme qui, désormais pour eux, est un effet qui suppose par conséquent une cause : tout asthme est donc symptômatique.

§ III. — **Étiologies diverses**

Puit et Espine pensent que l'âge mûr est plus propice à l'asthme et qu'il est rare chez l'enfant. Mais beaucoup d'auteurs et entr'autres Lesné, Politzer, Salter, Murano et Landouzy l'ont trouvé assez fréquemment dans l'enfance. Salter pense que les femmes sont plus fréquemment atteintes. MM. Besançon et Jacquelin montrent que les chlorurémiques sont fréquemment asthmatiques.

Ainsi que pour l'épilepsie et la laryngite striduleuse, on a remarqué que la crise d'asthme éclatait le plus souvent pendant le sommeil, c'est-à-dire la nuit. Nous en verrons le pourquoi plus loin, mais les auteurs en ont donné des explications bien différentes. Schlemmer Père pensait que ce phénomène était dû à ce que « l'alcalescence et la solubilité corrélative de l'acide urique atteignent leur maximum à ce moment ». Bouchard

avait démontré que la nuit le sang était plus toxique; Becquerel, que les mouvements respiratoires étaient moins énergiques et Proust, que l'air expiré contenait moins d'acide carbonique. Schiff attribuait cette fréquence à l'anémie de la moelle pendant le sommeil. Mais c'est Cergueyeff qui a approché le plus près de la vérité quand il a vu que le sommeil hyperestésiait le vague. Plusieurs auteurs ont noté l'influence des climats et des variations atmosphériques.

Et voilà, à peu près, les différentes causes asthmogènes admises jusqu'à nos jours, mais aujourd'hui bien délaissées, tout au moins dans leurs formes d'origine.

Il nous reste à voir l'étiologie admise actuellement, étiologie que nous n'avons pas voulu séparer de la pathogénie, car l'une sans l'autre est difficilement explicable.

CHAPITRE II

CONCEPTION ACTUELLE DE L'ASTHME

Actuellement, on conçoit l'asthme comme une manifestation du déséquilibre humoral conditionné par un état particulier du système nerveux organo-végétatif et la crise d'asthme serait le résultat d'un choc de colloïdes

Nous avons précédemment étudié ses différents éléments et les rapports qui existent entre eux; nous allons voir comment la connaissance de ces phénomènes est venue donner une clarté nouvelle au syndrôme et que, pour la plus grande satisfaction de l'esprit, elle l'explique, complètement.

Dès 1906, Langlois montre le rapport qui existe entre le rhume des foins et l'anaphylaxie : il passe en revue, discute et rejette les conceptions suivantes qui attribuaient le « hay fever » aux conditions météorologiques (Dechambre, Leflaive), à un microbe spécifique (Helmbotz), à une lésion nasale (Hack, Boe, Mackensie, Thomas, Sommerbredt).

Billard, de Clermont-Ferrand, en 1910, publie des recherches de désensibilisation des asthmtaiques qui montrent le rôle de l'anaphylaxie dans la sensibilisation de ses malades. Lermoyez pense que l'asthme des foins est dû, dans 95 % des cas, à une anaphylaxie créée par le pollen. Blackley défend la même opinion. Wymann

prétend qu'un seul pollen est susceptible d'être asthmogène : celui de l'absinthe romaine.

Mais Strangevais commet l'erreur de croire que le pollen forme une toxine chimique au contact de la pituitaire. Dembar, au contraire, montre que c'est une toxalbumine qui se produit, ce qui est plus vraisemblable.

Otto assimile la dypsnée provoquée chez le cobaye par l'anaphylaxie à l'asthme type. Il pense que l'agitation de l'animal au début des manifestations correspond à l'aura-sensitive, observée chez l'homme, et dont mon Père a publié deux si beaux cas en 1903. Il observe que l'animal meurt en paralysie respiratoire.

Auer et Lewis ont interprété cette asphyxie comme une contraction spasmodique des muscles à fibres lisses des bronches, phénomène qui est identique à celui qui se passe dans l'asthme au moment de la crise. Ils notent également que l'atropine empêche ces animaux de mourir de l'anaphylaxie. Cet ensemble paraît bien montrer que la dypsnée provoquée chez l'animal par l'action anaphylactique est bien de l'asthme.

MM. Besançon et I. de Jong, dans leur article : « L'Asthme » du « Nouveau Traité de Médecine », signalent aussi que Schlecht et Schwener ont montré chez les cobayes, morts d'anaphylaxie, de l'éosinophilie sanguine et surtout des éosinophiles au niveau des bronches et des cloisons inter-alvéolaires. Les auteurs font remarquer que le cobaye est toujours riche en eosinophiles, mais le fait que les bronches et les cloisons des alvéoles sont plus eosinophiles a néanmoins une grande valeur.

Il était réservé à Widal et à ses élèves de donner une preuve entière de l'étiologie anaphylactique habituelle de l'asthme.

L'observation princeps est celle si connue du marchand de moutons : cet homme avait vécu douze ans au contact de ces animaux sans aucun accident. Brusquement, à 48 ans, chaque fois qu'il respire l'odeur de ces animaux, il voit survenir une crise d'asthme. Widal a fait respirer à ce malade l'odeur incriminée et, de minute en minute, il pratique un prélèvement de sang pour étudier les phénomènes qui pourraient se produire. Au bout de quelques instants, il constate un trouble profond de l'équilibre humoral qui se traduit par les manifestations habituelles de l'anaphylaxie. Puis l'équilibre des humeurs semble se rétablir; mais à ce moment une violente crise d'asthme éclate.

Widal venait d'obtenir la preuve que cette crise d'asthme sont une manifestation de la crise *hémoclasique*, principe même du choc, car l'auteur comprend dans un même phénomène le choc anaphylactique et le choc peptonique. Dès lors, les auteurs travaillèrent dans ce sens et recherchèrent les différentes causes de sensibilisation asthmatique. Roch et Schiff montrèrent, en 1921, qu'un sujet pouvait être sensibilisé héréditairement, et on appelle cette sensibilité naturelle : *idiosyncrasie*. Mais le plus souvent la sensibilité est acquise et Valker, à partir de 1917, fut le chercheur opiniâtre des substances sensibilisantes. Il procédait par la méthode des cuti-réactions. Il emploie les substances les plus diverses et démontre ainsi, lorsque la cuti-réaction est positive, que la matière employée est bien la substance déterminante de l'anaphylaxie.

Certains auteurs pensent que cette preuve n'est pas suffisante et Pehu en particulier estime que cette méthode « est parfois infidèle et trompeuse ».

Les substances les plus diverses ont été reconnues comme aptes à sensibiliser l'organisme; elles sont en

général de nature protéique et exogène. Walker a trouvé la plupart des protéines des farines de céréales. Croocke les protéines des haricots et des petits pois, Hutinel a reconnu le lait; Pagniez les crustacés; F. Claude a observé et expérimenté de jolis cas de malades sensibles aux œufs et aux escargots; mais les protéines les plus fréquentes comme sensibilisatrices, sont celles d'origine équines, comme les Américains l'ont bien montré.

Une autre grande classe des protéines est celle des pollens. Billard est le premier à les signaler à propos du coriza spasmodique.

Percepied a également noté, en 1912, que dans 71 % des cas, une sensibilisation intervient à la suite des infections. Les protéines microbiennes jouent donc un rôle d'agents anaphylactisants. Walker l'a parfaitement démontré. On est donc admis à penser que la tuberculose pourrait, à ce titre, être fréquemment un facteur d'asthm pourrait, à ce titre, être fréquemment un facteur d'asthme. Les protéines du bacille de Koch sont en effet constamment à même de sensibiliser le sujet. Bouveyron Lemwen et Varekan l'ont expérimentalement démontré.

Enfin, un autre groupe de substances, les médicales, peuvent être à l'origine de l'asthme; on cite en particulier : l'aspirine et l'ipéca. Billard et Malter en ont observé des cas et, plus récemment, Widal a publié une très belle observation pour 'ipéca, ainsi que Piéchaud, Daragniez, pour le pyramidon et l'aspirine. Klander signale un malade sensibilisé à l'arseno-benzol. Curschmann cite des teinturiers en peaux qui ont des crises d'asthme provoquées par les matières chimiques employées pour le tannage.

Enfin Widal a montré qu'une sensation de froid ou de chaud pouvait aussi déclancher la crise. Trébaud et

Charpentier voient des malades sensibles à une odeur de laine, et Widal à une odeur de roses. Ici, une simple excitation sensorielle a donc suffi pour provoquer l'asthme.

On doit se demander dans tous les cas de substances exogènes provoquant l'asthme, quelles sont les portes d'entrée de ces substances?

En dehors de certains cas, comme la pénétration de protéines étrangères par une solution de continuité de la peau, ou par injection, les deux grandes portes d'entrée sont la voie respiratoire et la voie digestive. La voie respiratoire est empruntée par toutes les protéines d'origine animale ou végétale qui provoquent la crise par inhalation. Nous ne croyons pas qu'une altération de la muqueuse respiratoire soit nécessaire pour permettre la pénétration. De même, si dans ce cas les substances protéiques peuvent agir sous leur forme naturelle, nous avons vu aussi que Billard avait pensé à la formation possible de toxalbumine sur la muqueuse pituitaire.

La voie digestive n'a pas moins d'importance. La plupart des protéines sont ici produits de désintégrations et pénètrent dans l'organisme surtout à la faveur de l'hépatisme de Glenard et Moncorgé; de la déficience protéopéxique de Vidal. Cependant cet hépatisme n'a pour l'appuyer que des constatations cliniques portant soit sur l'alternance d'états chroniques avec des troubles du métabolisme, tels que goutte, diabète, obésité, urticaire, avec l'asthme; soit sur le mode de pénétration des substances hétérogènes par défaut de fonction uri-colytique, ou antitoxique du foie. Cependant aucune recherche de laboratoire n'a prouvé cette déficience de certaines fonctions du foie et la méthode de l'hémoclasie digestive de Widal et Abrami pour contrôler la fonction protéo-pexique du

foie, n'est pas unanimement admise. Un doute est donc permis.

Cette quantité d'observations démontre incontestablement la théorie de l'asthme, manifestation du déséquilibre humoral; elle montre aussi une notion dont nous avons déjà parlé: c'est que l'asthmatique présente parfois un terrain avec équilibre des humeurs, particulièrement instables; Widal et Abrami insistent sur ce fait que la sensibilisation acquise n'est pas toujours nécessaire. Ils avaient en effet observé, entre autre, un malade chez qui se présentaient successivement des poussées érythémateuses, du coriza spasmodique, des attaques d'asthme et de l'urticaire. Et ils étaient conduit à écrire que ce malade avait : « une véritable tare humorale pathologique, une sorte de diathèse caractérisée par ce fait que son équilibre plasmatique est instable et le rend apte, par conséquent, à subir fortement la colloïdoclasie ». D'autre part, Gillette a vu que l'ingestion *première* d'une petite dose de sérum thérapeutique pouvait, chez certains asthmatiques, déclancher un choc violent; Widal avait fait la même remarque en injectant 30 grammes de solution isotonique de chlorure de sodium.

Il existerait donc, à côté de l'anphylaxie, un état déjà signalé : l'idiosyncrasie que Widal nomme *diathèse colloïdoclasique* et qui seule peut expliquer que les agents physiques et les deux faits que je viens de citer puissent déclancher la crise d'asthme. L'anaphylaxie et la diathèse colloïdoclasique donnent lieu à des manifestations identiques. Ils font remarquer la grande analogie qu'il y a entre les diathèses arthritiques et colloïdoclasiques qui, au fond, pourraient bien n'être qu'une seule et même chose sous deux noms différents. Et nous avons vu que Widal et Abrami inclinaient à penser que cette instabi-

lité humorale était conditionnée par un état particulier du tonus holosympathique.

Mais les manifestations extérieures de l'anaphylaxie ne sont pas tout et la pénétration dans l'organisme de la substance déterminante, ou dans le cas d'idiosyncrasie, l'action de la cause extérieure provoque une perturbation dans le milieu intérieur. Aussi bien, cette opinion que l'asthme est constamment une manifestation de l'anaphylaxie n'a pas réuni l'unanimité des auteurs et, véritablement, il faut bien reconnaître que les conditions strictement indispensables au choc anaphylactique vrai, sont nombreuses et doivent être difficiles à réunir au complet.

Mais, comme le font remarquer Widal et Abrami, il y a dans cette question deux points de vue particuliers à examiner : tout d'abord il faut étudier le choc, puis ensuite les conditions des manifestations de ce choc.

Le choc peut s'observer sans phénomène proprement dit *anaphylactique*, par exemple, par une injection massive de protéine, il y a rupture de l'équilibre des colloïdes intra et extra cellulaires. C'est le choc hémoclasique donts nous avons donné d'autre part toutes les caractéristiques et c'est précisément cet ensemble de manifestations survenues dans le sang circulant, au dehors des accès d'asthme qui montrent que cette crise colloïdoclasique ou hémoclasique semble bien constituer la manifestation essentielle du déséquilibre humoral. On retrouve en effet ces divers phénomènes dans les chocs expérimentaux, et nous avons vu que ces perturbations pouvaient être produites, soit par injections de substances protéïques ou non protéïques, soit par de sagents physiques. Cette notion de déséquilibre colloïdal a donc un caractère de généralité suffisante et nous pouvons la considérer comme pathogénique de l'asthme, ainsi que

le veut Widal. D'ailleurs, il faut également remarquer l'analogie frappante qu'il y a entre les symptômes cliniques et les phénomènes expérimentaux.
Il existe surtout un fait de grande importance : c'est la constatation *d'éosinophiles dans les crachats*, phénomène que MM. Besançon et I. de Jong ont découvert et qu'ils considèrent comme caractéristique de l'asthme et traduisant une toxémie. L'éosinophilie a été retrouvé dans deux autopsies au niveau des bronches.

Il y a lieu de penser actuellement que toujours les crises d'asthme relèvent du choc, puisque jamais encore on n'a pu, dans des cas se rattachant à ces recherches, le montrer absent. Nous avons déjà montré que l'introduction des substances chimiques ou l'influence des causes physiques pouvaient provoquer le choc et nous avons dit qu'en dehors de l'anaphylaxie un accès d'asthme pouvait être provoqué par des injections d'une forte dose de protéine chez un idiosyncratique. Segard introduit alors une nouvelle notion qui serait une conception élargie de l'anaphylaxie et qui s'appuie sur le fait que certains asthmatique sont une cuti-réaction positive à plusieurs substances, et sur cette constatation de Richet, qu'un animal anaphylactisé expérimentalement devient plus sensible aux autres poisons. L'auteur pense qu'un organisme pourrait être sensibilisé à des antigènes multiples et encore que l'anaphylaxie n'interviendrait qu'en donnant une hypersensibilité généralisée; cette théorie séduisante manque de preuves.

On a cherché, d'autre part, une étiologie différente à l'asthme en faisant intervenir les glandes endocrines. Déjà L. Lévy et H. de Rothschild ont fait remarquer, il y a quelques années, que l'on pouvait considérer l'arthritisme comme fonction d'une perturbation importante des glandes endocrines. Les mêmes auteurs pensent que

l'asthme pourrait provenir de l'hypersensibilité d'un centre asthmogène créé par un trouble endocrinien; c'est « le déclanchement d'un centre à réflectivité exagérée du fait de l'hyperthyroïde qui produit la crise d'asthme elle-même ». André J. expliquant les résultats des eaux du Mont Dore dans cette affection attribue leur action remarquable dans ce cas à la *cure diathésique* qui, modifiant les sécrétions anormales de la cellule altérée dans son fonctionnement biologique régulier, provoquerait une crise modificatrice humorale qui atténuerait ou compenserait les effets des sécrétions anormales sur l'organisme.

Moncorgé signale trente cas d'asthme associé au goitre exolphtalmique et Widal et Abrami en ont publié plusieurs observations très jolies : l'une d'entre elles, en particulier, où la malade était atteinte de myxœdème. La médication hopothérapique thyroïdienne faisait disparaître les signes de myxœdème et la sensibilisation de la malade à l'odeur de rose, ainsi que les crises d'asthme. La suppression de l'extrait thyroïdien laisse au contraire réapparaître tous les accidents. Les mêmes auteurs ont également cité des cas d'asthme avec Basedow.

Mlle Mortier, dans sa thèse, montre comment elle a obtenu la guérison d'asthmatiques par irradiation de la thyroïde.

Plus tard, Kepinou et Lanzenberg ont fait une quantité d'expériences qui, toutes, tendent à démontrer que la thyroïde a un rôle certain dans la génèse des phénomènes anaphylactiques. Et cela pourrait s'expliquer par ce fait mis en lumière par Cyon et Oswald : que la thyroglobuline excite le parasympathique, mettant ainsi le sujet en état de réceptivité.

Cependant, Mlle Mortier explique ce mécanisme de façon différente : pour elle, on trouverait d'abord une

intoxication avec une infection qui exciterait le parasympathique et mettrait l'organisme en état de vagotonie; le pneumogastrique agirait, à son tour, sur les vaisseaux de la thyroïde pour les dilater; de la vaso-dilation découle alors l'hyperthyroïdie qui conditionne la sensibilité de l'organisme, et sur cet organisme hypersensible, l'asthme peut se greffer en toute facilité. Ce mécanisme ingénieux ne cadre pas avec le synchronisme des phénomènes; et vouloir faire intervenir à tout coup la thyroïde dans l'asthme, et dans l'anaphylaxie en particulier, me semble abusif!

On constatera que l'asthme a donc été classé tantôt dans l'hyperthyroïdie (Basedow), tantôt dans l'hypothyroïdie (Mixœdème). Il semble donc qu'aucun de ces états n'est particulièrement asthmogène; mais c'est bien plutôt la dysthyroïdie, avec instabilité thyroïdienne de L. Lévy, qui intervient. Par quel mécanisme? A notre avis, par influence de ce disfonctionnement thyroïdien sur l'équilibre de l'holosympathique et détermination d'un état d'hypervagotonie favorable à l'apparition des accidents. Danielopolu prétend d'ailleurs que l'action du Basedow est amphotonique; le vague est donc excité.

H. Claude et Piedelièvre, de leur côté, ont montré que dans le mixœdème l'excitabilité du sympathique était diminué, ce qui vérifie les constatations de Cyon et Oswald, des effets contraires étant observés sur des organes antagonistes. Hallion a trouvé un autre mode d'action des « intermédiaires chimiques » : « l'hypohyse renforce l'action de l'adrénaline, relâche les muscles bronchiques tandis que le lobe postérieur de l'hypothyse diminue la turgescence vasculaire des alvéoles par l'action hypotensive du lobe postérieur ».

Enfin Dupont a démontré, pendant la guerre, que souvent l'asthme suivait de peu les troubles d'insuffisance

de la surrénale qui se développaient chez les gazés. Ici encore, nous pouvons proposer une explication. Les gaz créent une « épine irritative » au poumon. L'insuffisance surrénalienne diminue l'énergie potentielle, le tonus de l'orthosympathique, et le vague devient prépondérant. Le sujet ayant alors un terrain favorable, se sensibilise et l'épine irritative « cristallise » sur son poumon les réactions de l'organisme. Certains auteurs ont généralement montré que les règles et la grossesse avaient une action sur l'asthme. Dans ce dernier cas, ce peut être par auto-intoxication et l'action des règles semble bien relever d'une influence ovarienne.

Telles sont aujourd'hui les différentes opinions sur le le désésquilibre humoral et le choc. Nous admettons, pour notre part, sa constance dans l'asthme. En tout état de cause, il nous reste à connaître par quel mécanisme ils produisent les manifestations de l'asthme.

Widal et son école se sont exclusivement attachés à l'étude de la crise vasculo-sanguine, laissant de côté les manifestations nerveuses du choc. Cependant ces phénomènes n'agissent que par l'intermédiaire du système nerveux, ainsi que le prouvent les symptômes mêmes de l'asthme. Nous avons dit, dans la première partie de ce travail, les rapports généraux qui unissent les phénomènes humoraux et les manifestations nerveuses du système organo-végétatif. Ces données générales acquises et sur lesquelles nous ne reviendrons pas, nous nous permettons de fixer la part qui leur revient dans les manifestations de l'asthme.

G. Sée appelait l'arthritisme : « une névrose pneumo-bulbaire »; de Vaele montrait que l'action tromboplastique retentit sur le vague par vaso-dilatation des vaisseaux; mais cet auteur ne croit pas au broncho-spasme, estimant qu'il ne peut se produire en même temps que

la vaso-dilatation, les mécanismes pour lui étant contraires. Or, nous savons aujourd'hui que vaso-dilatation et spasme dépendent tous deux de l'excitation du vague.

Lian et Catala ont donné, en 1921, une série de 31 observations d'asthmatiques avec R.O.C. positif et ils concluent que l'arthritique est toujours vagotonique.

Heckel et Castelneau admettent que l'asthme est dû à un déséquilibre vago-sympathique, mais n'indiquent aucun sens à ce déséquilibre. Ce dernier auteur pense même que le R.O.C. n'est pas parfaitement démonstratif du tonus nerveux pulmonaire.

Ferrand, sur trente-deux cas observés, n'a trouvé qu'une seule fois le R.O.C. inversé et il conclut que la crise d'asthme est sous l'action d'une forte excitation du vague, qui commande le spasme des muscles de Reissessen. Il pense que cette hyprvagotonie peut préexister à la crise ou être momentanée; elle peut être héréditaire, ou acquise par intoxication, infection ou irritation mécanique. Il pense aussi que la crise peut être déclanchée par le choc hémoclasique.

Enfin, dans une thèse inspirée par M. Besançon et remarquable par les aperçus et indications thérapeutiques qu'elle donne, Mlle Javouhey étudie l'action de l'adrénaline sur les dypsnées paroxystiques et démontre que : « l'adrénaline est d'une efficacité remarquable dans l'asthme vrai », et cela « parce qu'elle agit sur l'élément commun à tous les paroxysmes (même non dypsnéiques) . l'hypertonie du nerf vague »; cette action a lieu par une influence « directe sur l'orthosympathique, antagoniste du vague, en excitant ce sympathique », mais aussi « par action indirecte contre le vague, agent des chocs ». Nous démontrerons à peu près la même chose, mais par d'autres moyens.

En récapitulant nous voyons donc que la majorité des

auteurs incline à admettre l'hypervagotonie dans l'asthme. Nous avons vu que Tinel et Santenoise pensent que cette condition est nécessaire à la production des chocs: seul, Sergent, en 1922, montre l'intervention d'une action orthosympathique; il estime lui, qu'il y a dans les cas d'asthme une succession de deux phases : la première, avec spasme hypervagotonique; la deuxième, avec hyperorthosympathicotonie, mais il ne donne aucune preuve autre que des constatations cliniques. Nous démontrerons le bien-fondé de cette conception.
rons le bien-fondé de cette conception.

Enfin Vernet, dans une publication récente, explique que ces « hyperréflectivités » et ces changements de tonus sont causés par la perte de contrôle qu'entraîne la diminution de sensibilité du vague. Et il donne une très nette théorie de cet « abaissement du sens de la sensibilité » qu'il a conçu.

On voit donc que pour préciser la part que prendra le système nerveux dans la pathogénie de l'asthme, il faut connaître le tonus de chacune des parties de l'holosympathique : 1° au moment des accès; 2° pendant l'intervalle des crises.

1° Nous voyons que l'on trouve un déséquilibre nerveux violent au moment des crises et que cet équilibre a un sens d'hypervagotonie;

2° Dans l'intervalle de ces accès, beaucoup d'auteurs pensent que l'hypervagotonie subsiste, mais moins accentuée; quelques-uns ont pensé à l'orthosympathicotonie, d'autres à une neurotonie généralisée. Mais il faut bien savoir que les preuves à l'appui sont « les uns discutables, les autres inconstantes », dit Ségard; et en effet, nous l'avons vu, ni les recherches pharmacologiques, ni les réflexes pris isolément ne donnent une certitude.

Et c'est pour cela que nous avons voulu appliquer à l'asthme le test que nous avons découvert et qui, *contrôlant l'activité même de l'orthosympathique, mesurant un des produits de sa fonction, renseigne avec clarté sur son tonus.*

Quant au mécanisme intime du déséquilibre vago-sympathique, le déséquilibre humoral suffit évidemment à l'expliquer. Cependant, si l'on se souvient des origines communes des cellules sympathiques et de certaines cellules endocrines, ainsi que nous l'avons expliqué plus haut, si d'autre part on a présents à l'esprit les troubles holosympathiques, créés par le disfonctionnement endocrinien, on est conduit à conclure que les " intermédiaires chimiques " doivent aussi avoir une action prépondérante sur l'holosympathique.

D'autre part, doit-on donner la prédominance au déséquilibre humoral, ou bien au déséquilibre vagosympathique? La question est complexe. Mais il semble, après les travaux de Santenoise et Tinel, que l'état nerveux est nécessaire à la production du déséquilibre humoral, lequel, à son tour, réagit sur le système végétatif. Vernet admet aussi que la priorité appartient au vague. Nous allons exposer les recherches que nous avons effectuées sur les asthmatiques et nous donnerons ensuite nos conclusions motivées sur ces différentes questions.

SIXIEME PARTIE

APPLICATION

DE

NOTRE RECHERCHE

A

L'ASTHME

NOS CONCLUSIONS GÉNÉRALES

CONSIDÉRATIONS PHÉLIMINAIRES

L'étude de la crise d'asthme au point de vue qui a été le nôtre est relativement facile. Au contraire de la crise d'épilepsie qui est très courte, l'accès d'asthme évolue avec une certaine lenteur qui permet parfaitement de saisir toutes ses phases et de faire les prélèvements nécessaires aux moments choisis. De plus, dans la généralité des cas, l'asthmatique sent venir la crise.

Tous nos malades observés étaient sans aucune médication depuis au moins 48 heures avant chaque prélèvement. La cure thermale elle-même était interrompue. Nous avons d'ailleurs, dans la plupart des cas, choisi un malade séjournant depuis peu dans la station. Nous avons, de plus, rigoureusement surveillé le régime alimentaire. Enfin tous ces sujets avaient des émonctoires fonctionnant normalement.

CHAPITRE I

NOS RECHERCHES DANS L'ASTHME

§ I. — Les Résultats

Nous avons pu réunir vingt-six cas d'asthme typiques, d'asthme franc sans lésions anatomiques particulières. Neuf d'entre eux (les 9 premiers du tableau) sont des asthmatiques anaphylactiques avec substance sensibilisante connue du malade (2 pollen de platane; 3 pollen de foin; 2 poussière ou odeur de cheval; 1 poussière de graine de céréale; 1 viande de porc).

Ici, nous avons surtout tenu compte de la créatine dans le sang et dans l'urine. Cette substance est en effet celle qui donne les renseignements les plus précis et qui suit le mieux les variations du tonus. Chez 14 de ces malades, nous avons pu, grâce à la connaissance qu'ont parfois les asthmatiques de leur crise prochaine, ainsi que nous l'avons dit, et aussi grâce au hasard, doser cette substance immédiatement avant la crise. De plus, par suite de la durée de l'accès, nous avons pu faire un prélèvement pendant la crise. Nous avons complété chez ces malades par une analyse, la crise terminée, et une autre quelques jours après. A chacun de ces instants nous avons également recherché l'état des tonus holosympathiques.

TABLEAU XII

ASTHMATIQUES

DOSAGE DES CORPS CRÉATINIQUES

N°	Nom	Temps écoulé depuis la crise jusqu'au prélèvement	SANG			URINE		
			Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine
191	Cal. Paul. 31 ans.	Peu avant.	0.91	4.37	3.46	0.86	—	Pas de créatine
		Pendant (fin).	2.51	11.07	8.56	—	—	—
		Peu après.	2.96	13.98	11.02	0.92	—	—
		21 h. après.	2.95	14.07	11.12	2.16	2.30	0.14
192	Mén. Charles.	Peu avant.	0.86	3.93	3.17	0.94	—	Pas de créatine
		Pendant (fin).	2.17	9.98	7.81	—	—	—
		Peu après.	2.86	12.90	10.24	0.95	—	—
		17 h. après.	2.92	14.09	11.17	2.17	2.98	0.81
193	Mme Tor. Germaine	Peu avant.	1.04	5.64	4.60	1	—	Pas de créatine
		Pendant (début)	0.98	5.54	4.56	—	—	—
		Peu après.	2.46	12.67	10.21	0.98	—	—
		13 h. après.	2.51	13.53	11.02	2.10	2.68	0.58
194	Naron René.	Peu avant.	0.78	3.88	3.10	0.81	—	Pas de créatine
		Pendant (début)	0.75	2.71	2.96	—	—	—
		Peu après.	1.99	10.16	8.17	—	—	—
		27 h. après.	2.04	12.25	10.21	1.92	—	—
195	Gal. Pierre.	Peu avant.	0.91	4.31	3.40	0.82	—	Pas de créatine
		Pendant (fin).	2.40	12.62	10.22	—	—	—
		Peu après.	2.58	13.70	11.12	—	—	—
		17 h. après.	2.37	13.18	10.81	2.04	3.04	1
196	Mlle Caro. Marie.	Peu avant.	0.89	4.69	3.80	—	—	Pas de créatine
		Pendant	0.84	4.01	3.17	—	—	—
		Peu après.	2.17	15.68	13.51	—	—	—
		11 h. après.	2.28	17.50	14.22	3.14	4.55	1.41

TABLEAU XII bis

N°	Nom	Temps écoulé depuis la crise jusqu'au prélèvement	SANG			URINE		
			Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine
197	Clina Mario.	Peu avant.	0.81	3.93	3.12	0.72	—	Pas de créatine
		Pendant (début)	0.80	3.94	3.14	—	—	—
		Peu après.	2.34	14.70	12.36	0.80	—	—
		51 h. après.	1.12	8.36	7.24	1.12	—	—
198	Cuc. Léon.	Peu avant.	1	4.14	4.14	1.02	—	Pas de créa ine
		Pendant (fin).	3.04	19.58	16.54	—	—	—
		Peu après.	3.51	20.79	17.28	1	—	—
		17 h. après.	2.17	16.27	14.10	2.81	4.06	1.24
199	Pai. Paul-Jean.	Peu avant.	0.94	4.06	3.12	0.80	—	Pas de créatine
		Pendant (début)	0.88	3.96	3.08	—	—	—
		Pendant (fin).	2.12	13.53	11.41	—	—	—
		Peu après.	2.21	14.15	11.94	0.75	—	—
		21 h. après.	2.01	12.29	10.28	1.84	.205	0.21
200	Rigo Léon.	Peu avant.	0.84	.410	3.27	0.81	—	Pas de créatine
		Pendant (fin).	2.68	14.84	12.16	—	—	—
		Peu après.	2.89	15.19	12.21	0.86	—	—
		24 h. après.	2.15	13.51	11.36	2.10	2.84	0.74
201	Fav. Marcel	Peu avant.	0.86	4	3.14	1.06	—	Pas de créatine
		Pendant(milieu)	0.88	3.98	3.10	—	—	—
		Peu après.	2.19	16.40	14.21	1.17	—	—
		13 h. après.	2.31	16.43	14.12	2.31	3.19	0.88
202	Craz. Louis.	Peu avant.	.104	5.23	4.19	1.12	—	Pas de créatin
		Pendant (début)	0.96	5.17	4.21	—	—	—
		Peu après.	2.81	19.17	16.36	—	—	—
		19 h. après.	3.12	19.76	16.44	3.17	4.11	0.94

TABLEAU XII ter

N°	Nom	Temps écoulé depuis la crise jusqu'au prélèvement	SANG			URINE		
			Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine	Créatinine préformée	Créatinine totale	Créatine
203	Sil. Pierre.	Peu avant.	0.94	4.75	3.81	—	—	Pas de créatine
		Pendant (milieu)	0.81	4.61	3.80	—	—	—
		Peu après.	3.17	20.29	17.12	—	—	—
		58 h. après.	1.72	8.76	7.04	1.22	—	—
204	Sta. Jean.	Peu avant.	0.81	4.22	3.41	0.99	—	—
		Pendant (début)	0.76	3.93	3.17	—	—	—
		Peu après.	2.48	16.77	14.29	1.04	—	—
		15 h. après.	2.56	17.07	14.51	3.11	4.28	1.17
205	Mal.	36 heures.	1.94	10.45	8.51	1.86	—	Pas de créatine
206	Nerv.	54 heures.	1.62	8.63	7.01	1.50	—	—
207	Rig.	49 heures.	1.86	8.70	6.94	1.72	—	—
208	Fig.	104 heures.	0.84	5.35	4.51	1.01	—	—
209	Staw.	58 heures.	1.66	7.94	6.28	1.34	—	—
210	Chas. P.	26 heures.	2.12	13.31	11.19	2.17	2.75	0.58
211	Chas. J.	64 heures.	1.24	7.32	6.08	1.30	—	Pas de créatine
212	Lim.	141 heures.	0.74 (1)	3.95	3.21	0.78	—	—
213	Sard.	36 heures.	1.89	9.45	7.56	1.80	—	—
214	El.	28 heures.	2.01	11.85	9.84	2.12	2.38	0.26
215	Nor.	29 heures.	1.93	10.17	8.24	1.81	—	Pas de créatine
216	Jav.	41 heures.	1.84	9.15	7.31	1.62	—	—

(1) Le malade eut une crise 14 heures après ce prélèvement.

Quant aux autres malades, nos recherches ont été faites à des moments moins choisis.

Nos résultats sont consignés dans le Tableau XII.

Les constatations sont nettes :

1° Entre les crises, j'ai trouvé tantôt de l'hypercréatinémie et tantôt de l'hypocréatinémie avec un chiffre

supérieur à 2 gr. 60. On peut de plus, en examinant le nombre d'heures écoulées depuis la fin de l'accès, remarquer que toutes les prises de sang qui donnent une hypercréatinémie sont faites dans un temps plus rapproché de la crise *précédente* que celles donnant une hypocréatinémie, ce qui revient à dire que les hypocréatinémies sont plus rapprochées de l'accès à venir que les hypercréatinémies. On observe parfois de la créatinurie après la crise.

2° Ces observations peuvent être détaillées encore. Toutes les analyses faites au moins 15 heures avant la crise montrent une hypocréatinémie fort nette.

3° Toutes les analyses faites une fois la crise terminée montrent une créatinémie forte et, dans neuf cas sur quatorze, de la créatinurie.

Parmi les quatorze malades à qui nous avons pu prélever du sang pendant l'accès, nous avons neuf hypocréatinémies et cinq hypercréatinémies, dont deux intenses. Aucune créatinurie à ce moment-là. Nous avons fait les piqûres, soit au moment où les symptômes achevaient d'apparaître au complet (193, 194, 196, 197, 199, 201, 202, 203, 204), soit lorsqu'en observant que les symptômes allaient en s'améliorant et que le malade sentait sa respiration revenir à la normale (malades : 191, 192, 195, 198, 200).

Chez ces cinq sujets, la plus courte des crises avait duré deux heures, et jamais la piqûre ne fut faite moins d'une heure et demie après le début.

Le premier groupe est en hypocréatinémie très nette; le second groupe en hypercréatinémie. Connaissant l'état du métabolisme de ces corps avant et après la crise, cela pouvait s'entrevoir.

§ II. — **Essai d'explication**

Entre les crises, l'état des tonus des parties de l'holosympathique est variable et change de sens. Il peut être hyperparasympathicotonique, ou hyperorthosympathicotonique, et cela suivant que la recherche est faite longtemps ou peu de temps après la crise.

Et en effet, lorsque nous notons chez quatorze malades en état de malaise précritique une hypervagotonie constante et forte et, chez les mêmes malades, une hypersympathicotonie constante, une fois la crise terminée, je ne suis plus étonné des constatations des paragraphes précédents. Ainsi donc, ici encore, la crise d'asthme se produit toujours en état d'hypervagotonie accusée. Et une fois terminée, l'hypersympathicotonie est de règle.

Mais nos analyses permettent d'entrer plus avant dans les détails. La crise d'asthme est en général longue, et suffisamment pour qu'on distingue plusieurs phases cliniques. Tout d'abord, la phase où les symptômes s'établissent, puis la phase d'état et enfin la période de décroissance des phénomènes. Et bien, nos quatorze prises de sang ont été faites sept fois la crise étant déclarée, mais à son début. *L'hypervagotonie a toujours été trouvée dans ce cas, et accentuée.* Deux fois le prélèvement a été fait en pleine crise, alors que la dypsnée était extrême : ici encore, hypervagotonie. Enfin, les cinq derniers prélèvements ont été faits à la décroissance de l'accès alors que le malade respirait déjà mieux et *commençait à cracher. L'hypersympathicotonie a été ici constante;* et l'hypercréatinémie était intense, mais un peu moins cependant qu'au sortir de la crise, alors que

la dypsnée venait de disparaître. Enfin le cas 199 est typique; il est le seul où les circonstances et le malade nous ont permis de faire deux prélèvements pendant la crise. Ils ont été faits au début et à la fin de cette crise. On trouve hypo et hypercréatinémie. Donc : vague au début, orthosympathique à la fin. Ce cas est joli.

Ainsi donc, nos analyses nous ont montré une variation du tonus holosympathique analogue à celle constatée dans l'épilepsie. Mais ici la longueur de l'accès nous permet d'étudier le détail et d'affirmer ce que nous avons supposé plus haut. Nous constatons que la crise se déclanche constamment en hypervagotonie. Puis, pendant, deux phases se reconnaissent : une première phase où la prépondérance du vague se continue; *elle coïncide avec le maximum de la dypsnée.* Une seconde phase arrive alors avec une hyperorthosympathicotonie pendant laquelle la dypsnée est moins intense, les mouvements respiratoires plus courts et où le *malade crache.* Ceci correspond assez exactement à la théorie de Sergent.

La crise étant terminée, l'orthosympathicotonie continue, la créatinurie apparaît et montre l'importance de l'action orthosympathique. La valeur absolue de ce tonus va en diminuant, s'annule à un instant que nous avons rencontré six fois dans nos prélèvements. Cette fréquence doit provenir de ce que nos malades étaient en traitement aux eaux du Mont-Dore. Je suis persuadé que soustrait à cette influence, l'équilibre vago-sympathique est moins fréquent entre les crises. Puis, le tonus change et l'hypervagotonie réapparaît. *Ici encore les épreuves végétatives pratiquées se trouvent en général d'accord avec les résultats déduits de l'étude du métabolisme créatinique.*

Ces constatation sont très importantes et vont nous permettre de serrer le problème de la pathologie de

l'asthme d'un peu plus près et surtout d'entrevoir l'application d'une thérapeutique plus rationnelle. Et ainsi la série d'analyses que nous avons effectuées dans différentes affections, et dont nous pouvons désormais traduire les résultats, vont nous permettre quelques considérations générales qui nous mèneront tout naturellement à formuler nos Conclusions.

CHAPITRE II

REFLEXIONS GÉNÉRALES ET CONCLUSIONS

§ 1. — Réflexions générales

Cette série d'observations pratiquées sur 216 *malades et* 40 *normaux soumis à des piqûres et comportant plus de* 1.200 *analyses de corps créatiniques et* 1.100 *épreuves pour rechercher le tonus végétalif*, nous permettent d'avoir une opinion plus ferme sur un certain nombre de processus biologiques, actuellement très étudiés. Mais le premier résultat est surtout de nous donner un *moyen sûr et suffisamment pratique pour être utilisé en clinique*, de connaître à chaque instant le sens du tonus holosympathique, la forme du déséquilibre vagosympatique qui peut exister.

Jusqu'à présent, il fallait pratiquer chez un même sujet un certain nombre d'épreuves qui, par l'uniformité de leurs résultats, pouvaient permettre d'arriver à une quasi certitude; mais aucune d'entre elles en particulier ne pouvait mieux faire que de donner une présomption. Et encore, après les avoir toutes pratiquées, l'expérimentateur n'avait qu'une connaissance approximative de la valeur absolue du tonus trouvé.

Et cela explique toutes les discussions qui ont eu lieu sur la pathogénie de telle ou telle affection dont les uns voulaient faire une vagotonie, les autres une

orthosympathicotonie. Ces discussions auraient été moins nécessaires si l'on avait connu d'une manière certaine l'état du tonus végétatif de l'organisme. Et d'autre part, de bien plus beaux résultats thérapeutiques auraient été obtenus.

Nous apportons une épreuve entièrement nouvelle. Nous avons pris soin de la vérifier sur de nombreux sujets. La vérification nous a paru probante, et rien ne permet de s'en étonner. *Basé en effet sur l'évaluation d'un produit de l'action normale d'un organe, il est tout à fait logique de penser que cette évaluation peut servir à mesurer cette activité. Il est bien rationnel de trouver que lorsque l'activité croît, son produit croît également; et réciproquement, que lorsque le produit augmente, c'est que l'activité augmente. L'inverse est également vrai.* Il était ensuite facile de déduire quelques règles simples fixant certains chiffres limites. Et ainsi *le test s'est trouvé au point.*

L'application que nous avons faite avait pour but de nous rendre compte du bien fondé de quelques théories actuellement en cours sur le tonus musculaire, sur les phénomènes colloïdo-clasiques, sur certaines psychoses. Ce choix avait une raison d'être. L'étude du tonus musculaire nous avait fait antérieurement approfondir le métabolisme créatinique et leurs rapports réciproques. En combinant ces recherches avec des épreuves végétatives, nous avions pour but, d'abord d'étudier l'innervation du tonus musculaire, mais surtout de fixer les rapports du métabolisme créatinique et des tonus holosympathiques.

Les résultats nous ont montré que, selon la théorie de Pieron, partagée par de nombreux auteurs, le tonus musculaire était sous la dépendance de l'orthosympathique. Ce système nerveux est excitateur du tonus.

Cette conclusion est toute en accord avec l'action catabolique reconnue à l'orthosympathique. Nous n'admettons donc pas l'hypothèse de Danielopolu suivant laquelle le vague serait excitateur du tonus musculaire. Il faudrait en effet admettre d'abord que les terminaisons de ce nerf sont présentes partout, et l'anatomie descriptive est loin de nous le démontrer; et ensuite que le vague a une action dans ce cas catabolique, notion contraire à celle enseignée par la physiologie. Or, chaque fois que nous avons vu un hypertonus musculaire, nous avons trouvé une hypovagotonie, et par contre une hyperorthosympathicotonie. Notre conviction est donc motivée.

Cette notion, malgré son importance, est de beaucoup dépassée en intérêt par celle que nous avons vérifiée concernant les processus généraux de déséquilibres humoraux. On sait ce que l'on pense aujourd'hui de ces phénomènes. Dans un organisme, le complexe sanguin peut être en équilibre instable, soit à la suite d'une introduction de substances étrangères en quantité très petite (anaphylaxie) ou à dose massive (choc peptonique); soit par hérdétié ou cause inconnue (diathèse colloïdoclasique). Sur ce terrain particulièrement sensible, en équilibre instable, la moindre influence extérieure peut matérialiser ce déséquibre en puissance et provoquer ce que l'on a dénommé le choc hémo-clasique, ou colloïdoclasique, ou peptonique. On a expliqué ce phénomène en disant que c'est une réaction violente entre deux formations de constitution physique bien définie : les colloïdes.

On conçoit que cette aptitude à subir un choc, ce déséquilibre en puissance, traduit un état particulier de l'organisme, et en particulier des systèmes régulateurs de la vie végétative, organes neuro-glandulaires. Quel-

ques auteurs ont tout d'abord pensé qu'un déséquilibre endocrinien quelconque était nécessaire et suffisant pour que ce déséquilibre humoral apparaisse et permette au choc de se produire.

Cependant, à mesure que la connaissance de la physiologie de l'holosympathique devenait plus complète, d'autres auteurs, et parmi eux : Pagniez, Santenoise, Tinel, Uhlmann, etc., admettaient que le déséquilibre vago-sympathique permettait des manifestations humorales, surtout lorsque le vague était prépondérant. Et un grand nombre de cas cliniques furent cités à l'appui de cette thèse. D'aucuns la trouvèrent trop exclusive et pensèrent que, quel que soit le sens du déséquilibre végétatif, le fait seul qu'il existait était suffisant, bien que nécessaire pour laisser le choc se produire. A vrai dire, on comprend mal que deux états aussi différents et à symptômes si opposés que la vagotonie et l'orthosympathicotonie puissent être la condition d'un même effet. Aussi, ces mêmes auteurs donnaient bientôt une forme définitive à leur pensée. Ils montrèrent que la formule leucocytaire variait comme l'excitabilité du système nerveux organo-végétatif; avec Schutgen, Mauriac et May, Widal arrive à penser que le fond des tempéraments aptes à supporter ce choc est formé par des troubles endocriniens et holosympathiques. Puis Shicker, après une belle analyse des syndrômes orthosympathiques, finit par conclure que la crise hemoclasique est due à une paralysie de cet organe par des produits toxiques. Et Arloing, Garrelon, Tinel et Santenoise affirment à leur tour que le choc ne peut se produire que s'il y a hypervagotonie; que l'injection d'une substance orthosympathicotrope suffit à empêcher toute manifestation de ces phénomènes. On comprend parfaitement l'analogie des théories de Shicker et de Santenoise. L'un

admet la paralysie, la déficience orthosympathique; l'autre l'hypervagotonie. Or, on sait que les deux systèmes sont en action constamment antagoniste. Si donc l'un vient à se paralyser, l'autre installe immédiatement son action dans l'organisme, et les manifestations cliniques lui appartiennent. Donc, paralysie de l'orthosympathique et hypervagotonie sont cliniquement deux états équivalents.

Et après nos recherches, nous partageons entièrement ces idées : pour nous, le choc colloïdoclasique ne peut se produire que dans un organisme en vagotonie. Tous nos asthmatiques et épileptiques ont en effet réalisé leurs crises avec un vague prédominant et dont le tonus avait augmenté d'une façon continue. Roux avait autrefois comparé le bulbe à une bouteille de Leyde dont la charge croissante finissait par acquérir une valeur telle que l'étincelle, c'est-à-dire la crise, se produisait par saturation. Il y aurait de l'analogie pour le vague. Nous pensons qu'un certain degré de tonus parasympathique est nécessaire pour permettre le choc; et ce tonus s'acquiert graduellement. Mais nos résultats nous montrent encore que les manifestations déclanchées par le choc colloïdoclasique font que le sujet change brusquement d'état nerveux. Vers la terminaison de sa crise, une brusque hyperorthosympathicotonie apparaît. Le mécanisme de ce changement d'état est inconnu. Peut-être faudrait-il penser que le choc produit une perturbation endocrinienne, qui, encore augmentée par ce fait que les centres supérieurs tendent à lutter contre l'hypervagotonie, intervient à son tour en favorisant la production d'intermédiaires chimiques orthosympathicotropes. En tout cas, le fait est là. Et on constate qu'il n'y a pas simplement prépondérance du sympathique, par épui-

sement du vague, mais transformation nette d'hypervagotonie en hyperorthosympathicotonie.

On conçoit que cette connaissance certaine puisse être féconde en déductions thérapeutiques. S'il suffit d'exciter le sympathique pour juguler à coup sûr un accès, de modifier le tonus de cet organe pour faire cesser une affection jusqu'ici très tenace, de nouvelles méthodes de traitements aux résultats plus certains seront étudiés. Et d'ailleurs depuis longtemps on soigne d'après l'expérience les épileptiques au gardénal, substance nettement excitante de l'orthosympathique, et Pagniez a montré les bons résultats que cette substance donnait dans l'asthme. Plus récemment, M. Besançon, dans la thèse de Mlle Javouhey, a montré l'action merveilleuse de l'adrénaline, produit spécifiquement orthosympathicotrope, pour juguler toutes les dypsées paroxystiques, montrant par là que la plupart des paroxysmes dépendaient du vague. Enfin, l'action des eaux minérales dans ces affections paroxystiques pourrait être mieux comprise et mieux utilisée. Mon père a, en particulier, longuement insisté sur la forte teneur en *silice* des eaux du Mont-Dore. Et il émet l'hypothèse que c'est à la présence de ce corps « tonique général par suite de son action directe sur le milieu protoplasmique » que pourrait être due un partie de l'action de ces eaux. Effectivement, lorsque l'on sait que les silicates ont une action sédative et calmante sur le parasympathique et probablement une action excitatrice sur les surrénales, ainsi que quelques expériences personnelles me l'ont montré, on conçoit mieux l'action des eaux du Mont-Dore, très fortement siliceuses, dans les affections ressortissant d'un trouble endocrino-végétatif. Nous poursuivons actuellement de fructueuses expériences à ce sujet.

Enfin nous avons étudié deux affections du système

nerveux central, affections dans lesquelles la cause mal connue pourrait bien être due à une perturbation du métabolisme de groupes de cellules nerveuses de l'encéphale, métabolisme commandé par l'orthosympathique. Quoiqu'il en soit du mécanisme, il est certain que chez les agités maniaques et chez les anxieux, l'orthosympathique est en forte hypertonie. Ce fait n'avait jamais été contesté pour les agités maniaques. Et cette série de résultats nous a permis de constater une fois encore que notre test donnait dans ces cas des résultats tout-à-fait comparables à ceux décrits par d'autres auteurs se servant de méthodes différentes.

Nous sommes donc parfaitement autorisé à conclure. Nous le ferons en nous servant de formules. Nous estimns qu'ainsi la pensée est plus claire.

CONCLUSIONS

1° Lorsqu'il y a des variations pathologiques du tonus musculaire, le taux des corps créatiniques dans le sang et dans l'urine varie comme la valeur de ce tonus, leur courbe est parallèle. Par exemple dans les syndromes parkinsoniens et chez les contracturés, il nous a semblé qu'il y avait parallélisme entre l'hypertonus et l'hypercréatinémie. La créatinine du sang et de l'urine varie dans le même sens.

2° Le taux des corps créatiniques varie parallèlement au tonus vago-sympathique :

A hypercréatinémie correspond une hypersympathicotonie;

A hypocréatinémie correspond une hypervagotonie ou une hyposympathicotonie.

L'ETUDE DU TAUX DES CORPS CREATINIQUES DANS LE SANG ET DANS L'URINE POURRA DONC COMPLETER, VOIRE REMPLACER, L'ETUDE DES TESTS DU SYSTEME VEGETATIF.

3° La mesure de la créatine dans le sang est le procédé de choix et le plus fidèle. Le taux normal de cette créatine dans le sang varie entre 5 et 7 mgrs par 100 cmc.

Chaque fois que ce taux a été supérieur à 7 mgrs, nous avons trouvé par les tests classiques une hypersympathicotonie.

Chaque fois que ce taux a été inférieur à 5 mgrs, nous

avons, par les mêmes épreuves, trouvé une hypervagotonie.

4° Le test ne donne des résultats exacts que pour un sujet soumis à un régime connu et dont les émonctoires fonctionnent normalement.

5° Les recherches modernes ont montré que l'hypervagotonie précédait la crise d'épilepsie.

Nous arrivons aux mêmes conclusions et nous avons vu, en outre, que cette crise est composée de deux phasés : la première hypervagotonique, la seconde hypersympathicotonique. Ctte hypersympathicotonie terminale se continue une fois la crise finie. Sa valeur décroît, puis s'annule : la malade est en équilibre vagosympathique. Puis il redevient vagotonique et le tonus du vague croît en intensité jusqu'à la crise suivante.

Parallèlement, nous avons trouvé avant la crise une diminution du taux de la créatinémie. Pendant la crise et surtout après, ce taux augmente fortement, puis il redevient normal quelques jours après l'accès, pour atteindre son taux le plus bas avant la crise suivante.

6° Les agités maniaques en état de mal sont en hypersympathicotonie.

Les malades atteints de psychoses d'angoisse sont également hypersympathicotoniques.

Là encore nous avons un parallélisme entre le degré des manifestations cliniques, l'hypersympathicotonie et l'augmentation de la créatine dans le sang.

7° Nous avons été amené à étudier à ce point de vue la crise d'asthme.

Avant et au début de la crise d'asthme, nous avons trouvé une hypocréatinémie.

A la fin de la crise, et surtout une heure après environ, le taux des corps créatiniques est inversé; il y a nettement hypercréatinémie. Cette hypercréatinémie se maintient quelque temps après la crise, puis le taux redevient normal pour atteindre sa valeur la plus basse avant la crise suivante.

Nous avons retrouvé cette hypercréatinémie chez des sujets normaux que nous avons soumis à des piqûres d'adrénaline. Le taux de ce corps augmentait une fois l'adrénaline injectée. Inversement, sur des malades piqués à la pilocarpine, le taux de la créatinine devient inférieur à la normale. Et cette quantité de créatine contenue dans le sang diminuait à mesure que la dose de pilocarpine injectée augmentait.

Il y a donc un parallélisme avec ce que l'on observe au point de vue du tonus vago-sympathique en général et aussi chez les asthmatiques.

En effet, nous avons pu, après d'autres, constater une hypervagotonie initiale, alors qu'au déclin de la crise le sens des manifestations est nettement inversé. Dans l'intervalle des crises les réponses sont variables.

8° Les tests classiques vago-sympathiques dans quelques cas nous ont donné des réponses imprécises, voire paradoxales.

L'ETUDE DU TAUX DE LA CREATINEMIE NOUS A, AU CONTRAIRE, OFFERT UN PARALLELISME CONSTANT AVEC LES MANIFESTATIONS CLINIQUES.

Ce trouble du métabolisme retrouvé avec régularité dans 256 cas, — épilepsie, psychose d'angoisse, asthme, sujets normaux traités avec des injections d'adrénaline

et de pilocarpine, — semble un témoin fidèle du déséquilibre humoral et il varie parallèlement aux modifications du tonus vago-sympathique.

IL PEUT DONC PERMETTRE DE LE RECHERCHER ET DE L'APPRECIER.

Vu le Doyen, *Vu le Président,*

ROGER. BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

SEPTIEME PARTIE

BIBLIOGRAPHIE

NOTE

Cette bibliographie est classée en cinq chapitres. Le premier contient la nomenclature traitant plus spécialement de l'holosympathique des systèmes associés et des phénomènes physiologiques plus directement sous sa dépendance. Elle est très incomplète. On la trouve d'ailleurs détaillée dans l'ouvrage de M. Laignel-Lavastine. Nous n'avons noté ici que les travaux presque indispensables à connaître.

La deuxième partie rappelle quelques ouvrages donnant la physiologie générale du muscle. Elle ne donne que les plus utiles.

Dans le Chapitre III, nous avons groupé les ouvrages les plus modernes parus sur le tonus musculaire.

Le Chapitre IV nous a donné plus de mal! Aucune bibliographie des travaux s'occupant des corps créatiniques n'a encore paru. Nous nous sommes donc appliqué à faire ce chapitre plus complet que les précédents. Nous savons qu'il y a des lacunes. Nous les comblerons.

Le Chapitre V est relatif à l'Asthme. Ici encore, nous n'avons donné que les travaux les plus nécessaires.

CHAPITRE I

HOLOSYMPATHIQUE ET SYSTÈMES ASSOCIÉS

ACHARD ET BINET. — *Les réflexes provoqués par la compression oculaire : Réflexes oculo-respiratoire, oculo-circulatoire et oculo-moteur.* — Soc. Biol., 23 février 1918, p. 158.

ANDRÉ THOMAS. — *La réactivité locale du muscle pilo-moteur privé de son innervation; antagonisme entre la réaction locale et le réflexe.* — Congr. des alien. et neur., Luxembourg, août 1921.

ANDRIANI. — *Le R. O. C. dans l'Epilepsie.* — Giorn. di Psi. clin. IV, 1916.

ANGELUCI. — *Le sympathique et l'œil.* — Rev. gén. ophtal., 1898.

ARLOING ET LANGERON. — *Considération et mécanisme de production des leucopénies dans les crises hémoclasiques provoquées en dehors du choc vagotonique chez l'animal.* — Soc. biol., 2 décembre 1922.

ARLOING ET LANGERON. — *Phases vagotoniques et sympathicotoniques du choc anaphylactique expérimental chez le cobaye et le lapin.* — Soc. Biol., Lyon, 15 mars 1923., C. R. n° 11; 777.

ASHER. — *La secrétion interne des surrénales et leur innervation.* — Central f. phys., 1912, XXIV, p. 327.

ABÉLY. — *Les terminaisons de la mélancolie.* — P. M., 1922.

BABINSKI, FROMENT ET HEITZ. — *Des troubles vasculo-moteurs et thermiques dans les paralysies et les contractions d'ordre réflexe.* — Ann. de méd., 1916, N° 5, p. 461-497.

BARD. — *Du rôle du mécanisme des actions d'arrêts; distinction des kinésies négatives et des inhibitions.* — Revue neurologique, 1922, février, p. 121-145.

BARDIER, LECLERC ET STILLMUNKES. — *A propos de la glycosurie adrénalinique. La caféine, poison paralysant du Sympathique.* — C. R. Soc. de Bull. de Biol., 9 juillet 1921, p. 281.

BARDIER, STILLMUNKES. — *Sympathique et Glycosurie caféïnique.* — In C. R. Soc. de Biol., 7 janvier 1922, p. 6.

BARKMAN ET LOUDBERG. — *Action de l'atropine sur les effets provoqués par l'adrénaline sur l'utérus.* — M. C. R. de biologie, LXXXVII, p. 479.

BARRÉ ET CRUSEM. — *Nouvelles recherches sur le R. O. C. normal.* — Congrès des alién. et neur., Luxembourg, 1921.

BARRÉ ET CRUSEM. — *Nouvelles recherches sur le R. O. C. normal.* — 25e Congrès aliéniste et neurol. français, P. M., 1924, p. 679.

BARUCH. — *Les bases physiologiques du choc.* — Arch. méd. belges, juin 1927.

BAYLISS, DOLE, MALCOLM. — *Discussion générale sur le schock.* — Roy. Soc. of. méd., Londres, 23 janvier 1919, pp. 1-34.

BENSAUDE ET HALLION. — *La médication adrénalino-hypophysaire de l'asthme.* — Presse méd., Paris 1918, XXVI; 185.

BERNIER. — *Hémoclasie digestive et tonus vago-sympathique.* (T. Paris, 1923.)

BESREDKA. — *Anaphylaxie et antinaphylaxie.* — Masson, éd., 1917.

BEZANÇON ET MOREAU. — *L'éosinophilie dans les diathèses et les états anaphylactiques.* — Ann. de méd., 1914; p. 85.

BICHAT. — *Recherches physiologiques.*

BINET. — *Poison paralysant du système sympathique.* Presse médicale, 8 novembre 1923.

BLOCH. — *Epreuve de Goetsch.* — (Th. Paris, 1921.)

BONNIER. — *Défense organique et centre nerveux.* — Flammarion, éd., 1914.

BOUCHÉ ET HUSTIN. — *Le choc sérique léger chez l'homme.* — Pr. Méd., 8 octobre 1921.

BOUCHÉ ET HUSTIN. — *Chocs thérapeutiques contre chocs morbides.* — Masson, 1922.

BÖWING. — *Trouble du fonctionnement vasculaire, de la secrétion sudorale, du réflexe pilo-moteur et du trophisme, après lésions nerveuses organiques.* — Klinische Wochens, Berlin, 29 octobre 1923.

CAJAL. — *Traduction française de « Histologie du système nerveux ».*

CANNON. — *Innervation digestive.* — Am. J. ob. phys., 1912.

CASTELNAU. — *Réflexe oculo-cardiaque chez les asthmatiques.* — Presse médicale, Paris, 1923, XXXI; 682.

CHEINESSE. — *La vagotonie.* — Sem. Méd., 20 nov. 1912.

CLAUDE H. ET R. PIÉDELIÈVRE. — *Sympathique et glandes endocrines.* — Journ. méd. français, 1921.

CLAUDE F. — *Le tonus vago-sympathique des asthmatiques, étudié au moyen des tests pharmacodynamiques.* — Paris, méd., 1924, 41; 387-391.

CSEPAL. — *Sensibilité de l'organisme humain à l'adrénaline.* — Dent. méd. Woch 1921, 47. p. 953-54

R. S. — (Soc. de Biol., 23 décembre 1922.

CLAUDE H., Mlle BERNARD, R. PIÉDELIÈVRE. — *Contribution à l'étude des troubles de l'équilibre endocrinien.* — Paris méd., 11 septembre 1920.

CLAUDE H., TINEL ET SANTENOISE. — *Etude comparée du R. O. C. et du R. S.* — Soc. Biol., Paris, 25 novembre 1922.

CSEPAI. — *Sensibilité de l'organisme humain à l'adrénaline.* — Dent. méd. Woch 1921, 47, pp. 953-54.

DAGNINI. — *Intorno ad un riflesso provocato in alcuni emiplegici collo stimolo della cornea e colla pressione sub bulbo oculaire.* — Bull. delle S. méd., Bologne, 17 juin 1908, p. 350, LXXIX vol. VIII.

DANIELOPOLU. — *Sur l'amphotonie des basedowiens et sur l'association de l'asthme au Basedow.* — Bull. et mém. Soc. méd. Hôp., Paris, 1925; XLIX, 234-39.

DANIELOPOLU. — *Classification des états végétatifs anormaux.* Bull. méd., Paris, 1923, XXXVII, 983.

DANIELOPOLU. — Presse Médicale, 25 juillet 1923.

DANIELOPOLU. — *Vagotonie paroxystique.* — Soc. Biol., Bucarest, 20 mai 1915, p. 458.

DANIELOPOLU. — *Les Epreuves végétatives.* — Presse Médicale, 25 juillet 1923, p. 649

DANIELOPOLU. — *Résultat de la compression du vague au cou chez les hypertendus.* — Bull. Soc. de Biol., 1923.

DANIELOPOLU. ET CARNIOL. — *Action cardio-vasculaire de l'ésérine chez l'homme normal et chez le sympathicotonique et le vagatonique.* — Bull. de la Soc. de Biol., 1922. p. 186.

DANIELOPOLU ET CARNIOL. — *Nouveaux faits démontrant l'action de l'ésérine sur le Sympathique.* — R. roumaine de Biol., 19 janvier 1922.

DANIELOPOLU ET CARNIOL. — *Action de l'ésérine chez les vagotoniques et les sympathicotoniques.* — Bull. Soc. Biol., 3 novembre 1921.

DANIELOPOLU, RADOVICI ET CARNIOL. — *Rôle du S. N. V. dans la production de l'hypertonie des muscles volontaires. Action de l'atropine, de l'adrénaline, du Ca, etc.* — Rev. neurol. 1922.

DANIELOPOLU, RADOVICI ET CARNIOL. — *Réflexes cutanés, viscéraux, viscéraux-moteurs, oculo-viscéraux-moteurs.* Rev. neurol., 1922.

DANIELOPOLU, RADOVICI ET CARNIOL. — *Rôle du système végétatif dans la production de l'hypertonie des muscles volontaires.* — Rev. roumaine de biol., C. R. 1922, n° 11, p. 625.

DANIELOPOLU, RADOVICI ET CARNIOL. — *Réflexe oculo-colique et oculo-gastrique.* — Ann. de méd., 1922, XI; p. 143.

DANULESCO ET DANIELOPOLU. — *Action de la compression oculaire sur la dissociation auriculo-ventriculaire.* — Bull. Soc. de Biol., LXXXV, p. 534.

DERRIEN ET PIÉRON. — *De la réaction glycémique émotionnelle en fonction du degré d'émotivité et des manifestations motrices en rapport avec le taux de la glycorachie.* — Journ. de psych., 15 juin 1923, p. 533.

DIDE. — *Sympathico-vagopathie.* — Presse Médicale, 1922, 14 juin, annexe p. 993.

DOGIEL. — *Histologie du système nerveux.* — Arch. S. Mikrosk. Anat., 1893 et 1898.

DOYON. — *Vaso-moteur.* — *Arch. de phys. norm. et path.*, 1890.

DROUET. — *Choc vasculo-sympathique. Nouvelles considérations sur la pathogénie et le mécanisme des phénomènes de choc.* — J. de Méd. de Paris, 17 décembre 1921, p. 637-40.

DROUET. — *Le ohoc vasculo-sympathique.* — Journal de Méd. de Paris, 10 août 1921.

DROUET. — *Le chac vasculo-sympathique; nouvelles considérations sur la Pathogénie et le mécanisme des phénomènes de chocs.* — J. de Méd. de Paris, 10 déc. 1921, 689-94.

DROUET. — *Hémoclasie et dystonie vago-sympathique.* — Bull. méd., 28 juin 1922, 549-50.

DROUET. — *Mécanisme des crises hémoclasiques et leur traitement préventif.* — Journ. de Méd. de Paris, 10 août 1921, 404.

DULAC. — *Réflexe oculo-cardiaque.* — Th. Paris, 1918-1919.

DUMAREST. — *Des névroses et névrites du pneumogastrique chez les tuberculeux et en particulier dans l'asthme tuberculeux.* — Bull. méd., 30 janv. 1906, p. 53-56.

ELLIOTT. — *Système nerveux et glandes endocrines.* — Brain, 1912-1913.

ENRIQUEZ ET GUTTMANN. — *La vagotonie appendiculaire.* — Soc. de méd. des Hôpitaux, 1921.

EPPINGER ET HESS. — *Pathologie du S. N. de la vie végétative.* Sem. méd., 11 août 1909, p. 773-78.

EPPINGER ET HESS. — *Zur pathologie de vegetativen nervous system.* — Ztschr. für Klin méd., 1908-1909. LXVIII.

EUZIÈRE ET MARGAROT. — *Réactions sympathiques et encéphales.* 1920.

EUZIÈRE ET MARGAROT. — *L'hypertonie du Sympathique dans l'angoisse.* — Languedoc méd., n° 9, 1921.

FALTA. — Die Erkranhungen der Blutdrüsen, Leipz.

FERRAND. — *L'hypertonie du pneumogastrique dans l'asthme.* Thèse, Paris, 1921.

FERRARO. — *Le tonus du S. N. V. dans les séquelles de l'encéphalite épidémique; son explication au moyen des épreuves pharmacologiques. Vagotonie et sympathico-vagotonie.* — Arch. di Pat. e clin. méd., septembre 1924.

FIESSINGER. — *R. O. C.* — Journ. des Pratic., 16 mai 1914.

FREDERICQ. — *L'excitabilité du vague cardiaque et ses modifications sous l'influence de la caféine.* — Arch. modern. de Phys., 31 janvier 1913, p. 147.

FREDERICQ ET MÉLON. — *Les dérivés xanthiques, poisons paralysants du Sympathique.* — C. R. Soc. biol., 1922, LXXXVI, p. 506 et 963.

FREDERICQ ET DESCAMPS. — *La caféine, poison paralysant du Sympathique.* — C. R. Soc. Biol., 1921, LXXXV, p. 13.

FROMENT ET DURAND. — *La surexcitabilité mécanique musculaire dans le syndrôme physiopathologique est-il dû aux troubles de la régulation vaso-motrice?* — Soc. méd. Hôp., Lyon, 10 javier 1923.

GALANTE. — *Sur la nature de l'action du vague dans le cours de l'asphyxie.* — R. N., 1910, p. 24.

GALOP. — *Asthme et déséquilibre vago-sympathique.* — Pr. méd., Paris, 1923, XXXI, p. 555-559.

GARRELON. — *Apnée adrénalinique.* — Journ. de Phys. et Path. gén. 5 septembre 1912.

GARRELON, SANTENOISE ET THUILLANT. — *Action du choc peptonique sur le système nerveux vago-sympathique.* C. R. Acad. de Méd., 3 juillet 1922, CLXX, p. 59.

GARRELON ET SANTENOISE. — *Modification des variations leucocytaires du choc peptonique consécutive à des modifications de l'excitabilité du S. N. C. V.* — Soc. de biol., 19 novembre 1921, p. 903.

GARRELON, SANTENOISE, TINEL. — *Vago-sympathique.* — Presse Méd., 1923, n° 28.

GARRELON, LANGLOIS ET POY. — *La polypnée thermique.* — Journ. Phys. et Path. génér., mai 1913.

GARRELON, LANGLOIS ET POY. — *Pneumogastrique et polypnée.* — Soc. Biol., 8 mars 1913.

GASKELL. — *Involuntary nervous system.*

GAUTRELET. — *Le R. O. C.* — Paris méd., 1913.

VON GENERSICH. — *Die exstirpation des Holosympathicus bei asthma bronchiale.* — Klin Wohsceschr, Berlin, 1924, III, 201.

GIRON. — *Adrénaline hypolensive.* — Paris méd. 22 octobre et 10 décembre 1921.

GLEY. — *Quatre leçons sur les sécrétions internes.* — Baillères, 19-30.

GRASSET. — *Psycho-névrose du vago-sympathique.* — Presse médicale d'Egypte 15 février 1909, p. 36.

GRAZIANI. — *Contribution à l'étude du système endocrino-sympathique dans l'épilepsie et l'idiotie.* — Riv. ital. di Neuropat. Psych, juni 1920, p. 133 et 165.

GUILLAUME. — *Les R. O. C. et les réflexes vago-sympathiques. Que peut-on attendre d'eux en clinique?* — Presse méd., 21 août 1920, pp. 574-577.

GUILLAUME. — *Les états de déviation du tonus des systèmes nerveux de la vie organo-végétative.* — Bull. Méd., mars 1922.

GUILLAUME. — *Le Sympathique et ses systèmes associés.* — Masson, éditeur, 526 p.

GUILLAUME. — *Revue critique des sécrétions internes.* — Bull. méd., 27 septembre 1922.

GUILLAUME. — *Les R. O. C. et les réflexes vago-sympathiques.* Pr. Méd., 1921.

GUILLAUME. — *Comment faut-il comprendre la pathologie du Sympathique?* — Bull. méd., février 1922, p. 155.

GUILLAUME. — *Les états de déviations du tonus des systèmes nerveux de la vie végétative.* — Bull. méd., 8 et 11 mars 1922, p. 206.

HAJOS K. — *Die Bluteosinophilie und der Vagustonus.* — Ztschz. f. dges exper. Méd., Berlin, 1925, XLV,

HALLION. — *A propos de l'adrénaline et de son lieu d'action. La topographie clinique de l'organisme.* — Revue prat. de biol. appliquée, Juillet, 1920, p. 193-200.

HANNS ET PERRIN. — *Rapport du Sympathique et des glandes endocrines en pathologie.* — 17e Congrès méd., Bordeaux, 1923.

HEAD. — *Sensibilité viscérale.* — Quain's dictionnary.

HÉDON. — *Action de l'adrénaline chez le chien dépancréaté.* — Soc. des Sciences méd. et biol. de Montpellier, 2 mars 1923.

HEISSEN. — *La question de l'hérédité des maladies nerveuses vagotoniques : asthme, ulcère gastrique, etc.* — Méd. Wochenschrift, Munich, LXVII, 26 nov. 1920.

HIGIER. — *Troubles de la sueur dans les maladies de la moelle*, — Neurol, Centrallbat 1907.

JUSTER, EMILE WEIL, LÉVY, FRAENCKEL. — *Le réflexe naso-facial utilisé comme test fonctionnel du système sympathique.* — Soc. de Biol., 3 juin 1922.

KERN. . . *Section of the left vagus for relief of asthma.* — Surg. Gunec and obst., Chicago, 1926, XLII, 28.

KERSTEN. — *Critique de l'article de Specht : l'ablation de la surrénale dans l'épilepsie est-elle justifiée?* — Zentral bl. 5, Chir., 1922, LXIX, 482-86.

KOPACZEUSKI. — *L'antianaphylazie.* — Ann. de méd., 1920, n° 4292.

KYLIN. — *Heber die adrenalin blut drucks und Blutzucker-kurven bei bronchialasthma. Ulcus ventriculi und essentieller Hypertonie.* — Ztschr. f. d. ges. exper. Méd., Berlin, 1924, XLI 439-446.

LABBÉ MARCEL. — *Le diabète sucré; études c liniques physiologiques et thérapeutiques.* — Paris, Masson, 1920.

LAIGNEL-LAVASTINE. — *Syndrôme neuro-végétatif et Parkinsonien chez un encéphalitique léthargique.* — Rev. neur., juin 1921, 641-44.

LAIGNEL-LAVASTINE. — *Topographie fonctionnelle du sympathique.* — Arch. méd. de méd., 1903, 2446.

LAIGNEL-LAVASTINE. — *Définition du sympathique.* — Gaz. des Hôp., 24 juin 1913.

LAIGNEL-LAVASTINE. — *Les syndrômes sympathiques musculaires striés.* — Rev. méd. d'Est., 1923, p. 771.

LAIGNEL-LAVASTINE. — *Pathologie du Sympathique.* — Alcan, 1924, Paris.

LAIGNEL-LAVASTINE. — *Hygiène du Sympathique.* — Presse méd., 31 octobre 1923.

LANGLEY. — J. of. phys., 1910 et 1911.

LANGLEY. — Congrès de Phys., Berne, 1895.

LANGLEY. — Ergebnise der Physiologie, 1903.

LAROCHE, RICHET, SAINT-GIRONS. — *L'anaphylaxie alimentaire.* — Actualités médicales, 1919. Ed. Baillères.

LAUBRY ET HARVIER. — *Les modifications des bruits cardiaques sous l'influence de la compression oculaire.* — P. M., 23 octobre 1916, p. 469-71.

LAURENT. — *Variation de l'équilibre vago-sympathique.* — Thèse, Paris, 1923.

LEGRIS. — *La conception anaphylactique de l'asthme essentiel, d'après les travaux américains.* — Rev. médicale de l'Est, Nancy, 1919, XLVII, 460-64.

LEREBOULLET, GUILLAUME, CANNON. — *Sympathique et glandes endocrines.* — Paris méd., 1923.

LEREBOULLET, HARVIER, GUILLAUME, CANNON. — *Sympathique et glandes endocrines.* — Coll. Sergent.

LERMOYEZ ET ALAJOUANINE. — *Urticaire et Hémiplégie. Rôle du S. N. V. dans la localisation de certaines manifestations cliniques de choc.* — Presse Méd., 1923.

LERMOYEZ ET ALAJOUANINE. — *Chocs et intoxications.* — Pr. Méd., 21 février 1923.

LESIEUR, VERNET ET PETZETAKIS. — *Considérations sur les modifications des réflexes produites par la compression oculaire chez certains épileptiques.* — Soc. médicale Hôp., 20 mars 1914, p. 510-14.

LESIEUR, VERNET ET PETZETAKIS. — *Glycosurie, albuminurie et polyurie provoquées par la compression oculaire.* — C. R. Soc. méd. Hôp., 20 mars 1914.

LESNÉ ET DREYFUS. — *Anaphylaxie alimentaire.* — J. Méd. franç., 15 janvier 1913.

LESNÉ ET DREYFUS. — *L'adrénaline par voie rectale.* — La Clinique, 1913.

LESNÉ ET CH. RICHET FILS. — *Anaphylaxie alimentaire aux œufs.* — Arch. méd. des enfants, XV., février 1913, p. 80.

LÉVI. — *Pathogénie de l'asthme thyroïdien et ovarien.* — Arch. gén. de méd. de Paris, 1912, V, 267-275.

LÉVI. — *Evolution de l'état actuel de la doctrine endocrinienne.* — P. M., 23 mars 1912.

LEVY, FRAENCKEL ET JUSTER. — *Rôle du système endocrinien-sympathique dans la pathogénie de certains troubles trophiques cutanées.* — P. M., 28 juillet 1923.

LEVY-SOLAL ET TZANCK. — *Chocs et intoxications.* — Soc. de Biol., 21 juillet 1923.

LHERMITTE, CORNIL ET PEYRE. — *De l'action phylactive et suspensive sur les dypsnées paroxystiques « sine materia » des injections intra-veineuses de sérum glucosé hypertonique.* — Soc. Méd. Hôp., Paris, 19 décembre 1920.

LIAN. — *R. O. C. des asthmatiques.* — P. M., 17 oc. 1921.

LIAN ET JOANNON. — *Les syncopes et les douleurs sous-mammaires gauches des constipés.* — Journ. de méd. et de ch. prat., 10 août 1921.

LIAN ET JOANNON. — *Les symptômes cardinaux de l'hypervagotonie.* — Journ. de méd. et de chirurgie prat., 10 août 1921.

LIAN ET JOANNON. — *Symptômes cardinaux de l'hypervagotonie.* — Journ. méd. français, 1921.

LIAN ET CATHALA. — *L'hypertonie vagotonique dans l'asthme.* Paris Médical, 10 juillet 1920.

LOGRE ET SANTENOISE. — *Action du gardenal, atropine, adrénaline, comme hypovagotonique dans la psychose intermittente.* — Congrès des Alién. et Neur., Quimper, 1922.

LUMIÈRE AGUSTE. — *Choc anaphylactique et colloïdoclasie.* P. M., décembre 1921.

MAILLARD ET CADET. — *Epilepsie et paroxysme centraux.* — Soc. de Psychiâterie, 18 juin 1914.

MARCHAND ET ADAM. — *Recherche sur la T. A. chez les épileptiques.* — Soc. méd. psychol., 26 février 1923, 274-79.

MARTINET. — *Le R. O. C. réaction vago-élémentaire.* — Bull. méd., 1922, p. 173-185.

MEIGE ET ATHANASSIO. — *Les signes cliniques des lésions de l'appareil sympatique et de l'appareil vasculaire chez les blessés des membres.* — P. M., 6 avril 1916, p. 153-156.

MICHON. — *Principes de la Thérapeutique inhibitrice du parasympathique.* — Rev. méd. de l'Est, 1923, p. 782.

MINNER. — *Epilepsie et paroxysmes centraux.* — Thèse, Nancy, 1920.

MORAT. — Progres Med, 1897.

MORAT. — *Système nerveux et absorption.* — Ac. des Sciences, 1878.

MOUGEOT. — *Le R. O. C. en clinique.* — Arch. de méd. exp., octobre 1916, p. 328.

MOUGEOT ET COLOMBE. — *Le R. O. C. dans les pleurésies.* — Ann. méd., juillet 1918, p. 345.

MOUGEOT ET COLOMBE. — *Le réflexe oculo-cardiaque dans les pleurésies.* — Ann. de méd., juillet-août 1918, p. 345.

MULLER. — *Histologie, physiologie et pathologie du Sympathique.* — Soc. neur. All., 1912.

OLRÉ. — *Action de l'adrénaline et de l'extrait surrénalien sur l'excitibilité musculaire.* — Soc. biol., Nancy, 20 février 1923. C. R. n° 8, p. 585.

PACHON. — *Rapport du 17e Congrès de médecine à Bordeaux : Sur les rapports fonctionnels du Sympathique et des glandes endocrines.* — Presse Méd., 13 oct., 1913.

PAGNIEZ. — *La nature de l'Epilepsie dite essentielle, d'après quelques travaux récents.* — P. M., 23 juillet 1921, p. 582-85.

PAGNIEZ ET PASTEUR-VALLERY-RADOT. — *L'antianaphylaxie digestive.* — Ann. de Méd., 1920.

PAGNIEZ, PASTEUR-VALLERY-RADOT ET MAGUENEAU. — *Succession de crise d'urticaire, d'asthme et de grande anaphylaxie chez un jeune homme sensibilisé.* — Soc. méd. des Hop., juill. 1921.

PAGNIEZ, PASTEUR-VALLERY-RADOT ET MAST. — *Essais thérapeutiques préventifs de certaines migraines.* — Pr. Méd., 3 avril 1919.

PARKER. — *Elementary nervous system.* — London, 1909.

PARISOT, RICHARD ET DE GENNES. — *Colloïdoclasie et glandes endocrines.* — P. M., mai 1922.

PASTEUR, VALLERY-RADOT, HAGUENEAU ET DOLLFUS. — Les tests *pharmacodynamiques du tonus vago-sympathique et les état anaphylactiques.*

PETZETAKIS. — *Le R. O. C. à l'état normal.* — Soc. biol. 21 mars 1914.

PETZETAKIS. — *Existence du réflexe oculo-respiratoire et oculo vaso-moteur.* — Bull. Soc. de biol., 27 janvier 1915.

PETZETAKIS. — *Abolition du R. O. C. par l'atropine, son exagération par la pilocarpine; sa persistance pendant l'épreuve du nitrite d'amyle.* — Soc. biol., 14 février 1914, p. 247.

QUINQUAUD. — *Augmentation de l'urée dans le sang par excitation du nerf grand splanchnique.* — Soc. biol., 19 mai 1923, p. 1242.

RADOVICI ET MIALESCO. — *L'atropine dans les symptômes parkinsoniens.* — P. M., 29 janvier 1921.

RAMOND-CARRIE. — *Syndrôme sympathique.* — Ann. méd. 1919, VI, 24.

REBOUL-LACHAUX. — *Le réflexe scolaire.* — Th. Paris, 1923.

RICHET, GARRELON, SANTENOISE. — *Variation de l'équilibre vago-sympathique expliquant en partie au moins l'influence de certains facteurs, comme le froid.* — Acad. des Sc., 28 janv. 1923.

ROGER. — *Le rôle des surrénales dans l'action du pneumogastrique sur le cœur.* — Journ. de Phys. et Path. gén., XVII, 1918, 18.

ROGER. — *La pathologie du système nerveux autonome.* — Rev. de méd., avril 1922.

ROUSSY, BOISSEAU, D'ŒLNITZ. — *Le syndrôme dyskinétique.* — Pr. Méd., 12 déc. 1918, p. 133-140.

ROUVIÈRE. — *La vagotonie appendiculaire.* — Th. Paris 1922.

SAVINI. — *Type constitutionnel sympathique ou vaso-moteur.* — Progrès méd., 15 février 1913.

SANTENOISE. — *Epilepsie et paroxysmes centraux.* — Paris, thèse, 1922.

SANTENOISE ET GARRELON. — *Modification des variations leucocytaire du choc peptonique, consécutives à des modifications de l'excitabilité du Système nerveux organo-végétatif.* — C. R. Soc. de biol., 19 nov. 1921, p. 905.

SANTENOISE ET TINEL. — *Variation brusque de la formule leucocytaire sous l'influence d'actions nerveuses immédiates.* — C. R. Soc. de biologie, 27 oct. 1921, p. 715.

SANTENOISE ET TINEL. — *Action du gardenal sur les modifications leucocytaires de l'hémoclasie digestive chez les épileptiques.* — C. R. Soc. biol., 12 nov. 1921, 844-846.

SEITZ. — *Le système nerveux végétatif et ses troubles durant la grossesse.* — Munch. Méd. Wochens, 4 juill. 1924.

SHAFER. — Quain's Anatomy.

SHERRINGTON. — *Nerfs pilo-moteurs.* — J. of. phys., 1901.

SICARD. — *Système sympathique et système autonome.* — Rev. méd. franç., oct. 22, 267-275.

SICARD ET LERMOYEZ. — *Crises algiques labéliques hémoclasiques. Leur traitement par l'adrénaline.* — Soc. méd. des Hôp., 18 mai 1922.

TCHERKESS. — *Contribution entre l'étude du rapport de l'œsinophilie du sang et le S. N. O. V.* — Vratchebnaïe Délo, 15 mars 1923.

TINEL. — *Influence du choc sur l'équilibre vago-sympathique dans le choc sérique chez l'homme.* — Soc. de Psychiâtrie, 21 décembre 1922.

TINEL. — *Rapport de l'hypervagotonie et de l'anxiété.* — Soc. de psychiâtrie, 21 déc. 1922.

TINEL ET SANTENOISE. — *Vagosympathique et choc anaphylactique.* — Journ. méd. franç., mars 1922.

TŒMIESSENS. — *La signification du S. N. V. pour la régulation de la chaleur et les échanges organiques.* — Klinische Wochenschrift, 19 mars 1923.

TINEL ET SANTENOISE. — *Epilepsie et paroxysmes centraux.* — P. M., 15 avril 1922.

TINEL ET SANTENOISE. — *Vago-sympathique et choc anaphylactique.* — Journ. méd. fr., 1922, n° 9, p. 106-110.

TINEL ET SANTENOISE. — *Variations brusques de la formule leucocytaire sous l'influence d'actions nerveuses immédiates.* — Soc. de biol., 22 oct. 1921.

TINEL ET SANTENOISE. — *Vago-sympathique et anaphylaxie dans les crises paroxystiques d'anxiété, de manie et d'épilepsie.* — Presse méd., 15 avril 1922, p. 321-323.

TINEL ET SANTENOISE. — *Anaphylaxie et sympathique dans le paroxysme maniaque et anxieux.* — Journ. Méd. et ch. prat., 10 févr. 1922, p. 84-89.

VERNET M. — Pres. méd., 1926.

VERNET M. — *La sensibilisation anaphylactique.* — Pres. Univ. de France, 1927.

DE WAELE. — *Sur l'intervention prépondérante du nerf vague dans les ymptômes circulatoires et respiratoires du choc anaphylactique.* — Bull. de l'Acad. Roy. de Méd. de Belgique, XXIX, 26 avril 1919.

WEYLANT FILS. — *Action de l'atropine sur les effets exercés par l'adrénaline sur les vaisseaux sanguins.* — C. R. Soc. biol., CXXXVII, p. 775.

VILLARET M., ST-GIROUST ET GRELLETY-BOSVIEL. — *Réflexe oculo-cardiaque et tension nerveuse.* — Pr. Méd., mai 1922.
Progrès méd., 15 février 1913.

WIDAL. — *L'anaphylaxie médicale.* — Journ. des Prat., 22 janvier 1921.

WIDAL F., ABRAMI P. ET DE GENNEST. — *Colloïdoclasie et glandes endocrines.* — Pr. Méd., mai 1922.

WIDAL ET ABRAMI. — *L'antianaphylaxie.* — Rapport au XVe Congrès français de Médecine, 1921.

WIDAL, P. ABRAMI ET ET. BRISSAUD. — *Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique.* — P. M., avril 1920.

WIDAL, P. ABRAMI ET ET. BRISSAUD. — *Considération générale sur la protéinothérapie et le traitement par le choc colloïdoclasique.* — Presse médicale, 5 mars 1921, p. 181.

WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD. — *Autoanaphylaxie. Hemoglobinurie paroxystique. Conception physique de l'anaphylaxie.* — Sem. Méd, N° 52, 24 déc. 1913, p. 613.

WIDAL ET PASTEUR-VALLERY-RADOT. — *Anaphylaxie à l'antichoc anaphylactique observés en clinique. Signification de l'émoclasie.* — Pr. Méd., 1920, N° 19, 181.

WIDAL ET PASTEUR-VALLERY-RADOT. — *Désensibilisation et pyrine apparue après une longue phase de sensibilisation. Désensibilisation.* — Pr. Méd., 10 févr. 1920.

WIDAL ET PASTEUR, VALLERY-RADOT. — *Désensibilisation et resensibilisation à volonté chez un malade anaphylactisé à l'antipyrine.* — Gaz. Hôp., 1er et 3 mars 1921.

WIDAL, ABRAMI, LERMOYEZ ET BRISSAUD. — *Les phénomènes de choc anaphylactique observé en clinique. Signification de l'hémoclasie.* — Pr. Méd. 1920.

WIDAL, ABRAMI ET BRISSAUD. — *Etude sur certains pénomènes de choc observés en clinique. Signification de l'hémoclasie.* — P. M., avril 1920.

WIDAL, ABRAMI, JOLTRAIN. — *Désensibilisation sous le couvert de l'atropine.* — Pr. Méd., 22 avril 1922.

WIDAL, ABRAMI, PASTEUR-VALLERY-RADOT. — *Antianaphylaxie* — XVe Congrès franç. de Méd., Strasbourg, 1921.

WIDAL, ABRAMI, PASTEUR-VALLERY-RADOT. — *Chocs et intoxication.* — XVe Congrès de Médecine, 1921.

WIDAL, ABRAMI, LERMOYEZ. — *Anaphylaxie et idiosyncrasie.* — Pr. Méd., 1922, p. 189-193.

YOVANOVITCH ET PERRIN. — *Le R. O. C., sa signification.* — Rev. méd. de l'Est, 1923, p. 625.

YOVANOVITCH. — *Troubles sympathiques chez les tuberculeux pulmonaires.* — Thèse, Nancy, 1922.

ZIMMERN ET COTTENOT. — *L'électro myographie.* — Presse Médicale, 25 octobre 1922, p. 919.

CHAPITRE II

PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE DU MUSCLE

CHIMIE

ARNATO ALESSANDRO. — *Sulla curva da contrattura dei muscoli normali et in degenerazione grassa.* — Archivio di fisiologia XVII, p. 97-103, nov. 1918.

ATHANASIU J. — *Sur le mécanisme fonctionnel des fibres musculaires lisses et striés.* — Comptes rendus de l'Académie des Sciences, CLI, p. 569 19 septembre 1910.

ATHANASIU J. ET DRACOIN J. — *Association des éléments élastiques et contractiles dans les muscles lisses et striés.* — Comptes rendus à l'Académie des Sciences, CLI, p. 551-555, 12 sept. 1910.

BALDWIN W. M. — *The relation of muscles cells to muscle fibre in voluntary stirped muscle.* — Zeitschrift fur allgemeine Phys., XIV, p. 130-145, 1912.

BALDWIN W. M. — *The relation of the sarcolemma to the muscle cells of voluntary vertebrated stirped muscle. Fibres and its morphological nature.* — Zeistchrift fur allgemeine Phys., XIV, p. 145-160, 1912.

BATTELI F. ET STEIN L. — *La contracture par l'électricité. Contracture par les courants alternatifs.* — Comptes rendus de la Société de biologie, LXXXVI, p. 920,

BATTELI F. ET STEIN L. — *La contracture par les décharges électriques.* — Comptes rendus par la Société de Biologie, LXXXVII, p. 5-10, 3 juin 1922.

Berg W. N. — *Die physkalschchemischen Gundlagen fur eine Theorie der muskelkentraktion Die theorie von zung.* — Archiv. 5. d. ges. Phys. CXLIX, p. 195-220.

Beritoff. — *Die tonische Innervation der Skelettmus Kulatur und der sympathicus.* — Folia neurel. biologica, VIII, p. 421, 1914.

Berdstein J. — *Kontrationsthéorie.* — Archiv. für die gesammte Physiologie, CXXVIII, p. 136-142, 1909.

Berthe A. — *Die Danerverkürzung der Muskeln.* — Archiv. für gesammte Physiologie, CLXII, p. 291-337, 1911.

Bocke J. — *Die motorischen Endplatten bei den höheren Vertebraten.* — Anat. Anz. XXXV, p. 193, 1909.

Bonne C. — *Recherches sur les éléments centrifuges des racines postérieures.* — Lyon, Thèse, 1897.

Bottazzi F. — *Les activités physiologiques fondamentales l'activité musculaire.* — Scientia, 1er févr. 1916.

Bottazzi F. — *Recherches sur les mouvements automatique de divers muscles striés.* — Journ. de Phys., VIII, p. 193-208, 1906.

Bottazzi F. — *Contribution to the physiology of nustriated muscular tissue.* — J. de Phys., XXII, 1898.

Bottazzi F. — *Ueber die Wirkung der Veratrin und anderer Stoffe auf die guergestreifte, atriale und glatte Muskulatur.* — Archiv. für Physiol., p. 777-420, 1910.

Bottazzi F. — *Nouvelles recherches sur les muscles striés et sur les muscles lisses.* — Archives Italiennes de Biologie, LXV, p. 17-62, déc. 1916.

Boudet. — *De l'élasticité musculaire.* — Brain. XXXVIII, p 235-380, 1915.

Boudet et Brissaud. — *Bruit musculaire dans la contracture.* — C. R. Soc. de Biol., XXXI, p. 348, 1879.

Brighenti. — *Contributo alle variazoni dei muscoli a riposo ed in diverse condizioni di attivita.* — Riforma. XI, p. 1-17, 1919.

BRUNO G. — *Sulla contrazione muscolare.* — Rassegna d. sc. biol. Firenze. IV, p. 69-72, 1922.

BUGLIA G. ET COSTANTINO A. — *Beïtrage zur Muskelchemie der Strickstoff einger Extraktur steffe und der Purisbasen in der glatten, der quergestreuften in der Heymarkubatur der Largetiere.* — Zeitschrift für phys. chemie, LXXXI, p. 120-129, 10 oct. 1912.

CANNON W. B. ET GURBER C. M. — *Oscillatory variations in the contractions of rythmically stimulated muscle. tal muscle.* — J. of. phys., IV, p. 198-221, 1883. 1er décembre 1916.

CASH TH. ET YEO G. G. — *On the relation between the active phases of contraction and the latent period of skeletal muscle.* — J. of. phys., IV, 198-221, 1883.

CHAUVEAU A. ET LAULANIE F. — *De l'élasticité et des forces de tensions dans les muscles en état de contraction statique volontaire.* — Journ. de Physic. et de Patho., mars 1898, p. 158-180.

COMBAULT A. — *La contraction musculaire.* — Cosma., Paris 1902, XLVI, p. 598-601.

COTTENOT ET ZIMMERN. — *L'électromyographie.* — Journal de radiologie et d'électrologie, XIII, p. 12-19, 1923.

COTTENOT. — *L'électromyographie.* — Presse Médicale, XXX, 1922.

DERRIEN. — *Chimisme hémo-méninge. Contribution à la physio-pathologie comparée du sang et du liquide céphalo-rachidien.* — 23 mars 1918, Montpellier Médical, XL, p. 171-180.

DERRIEN. — *Premiers résultats de dosages comparés des chlorures et du glycose du sang et du liquide céphalo-rachidien chez l'homme.* — Bull. Soc. chimique de France, XXV, p. 206-207. Communication à la section de Montpellier 13 juillet 1917.

DOI Y. — *Studies en muscular contraction.* — J. phys. Lond., t. LIV, p. 335-341, 1920-1921.

Doi Y. — *Studies on muscular contraction.* — J. phys. Lond., LV, p. 38-42, 1921.

Doi Y. — *Studies on muscular contraction I the influence of temperature on the mechanical performance of skeletal and heart muscle.* — J. Phys. Lond., II, p. 218-226, 1920.

Eisenberger P. and Pratt Frederick H. — *The quanta Phenomena in muscle : methods with further endine of the all-or-one principle for the skeletal fiber.* — American Jour. of. phys., XLIX, p 1-53, juin 1919.

Favre et Regaud. — *Les terminaisons nerveuses et les organes nerveux sensitifs de l'appareil locomoteur.* — Rev. gén. d'hist., p. 72, 1er juin 1901.

Fienga G. — *Neue Intersuchunger über die glatten Muskeln* — Zeitschrift für experimentale Pathologie und Therapie, LIV, p. 230-248, 1910.

Funke Otto. — *Ueber den einfluss der ermudung auf den seitlichen Verbauf der Muskeltatikeit.* — Arch. f. die ges. Phys. VIII, p. 213-236, 1874.

Furth O. — *Kohlensaureduck oder Enwein quelhung alls ursache der muskelkontraktion.* — Bioch. Zeitsch. Berl., CXIII, p. 42-51 1921.

Galeotti G. — *Sur l'échange des muscles des diverses conditions mécaniques de leur contraction.* — Arch. Ital. de biol. LXV, p. 115-149, 1920.

Gutherz L. — *Meuere theorien der Muskerkontraktien com Standpunkt der Histologen betrachtel.* — Berl., Klin Wehuscher, LVIII, p. 236, 1921.

Hartree W. et Hill A. — *The regulation of the supply of energy in muscular contraction.* — Proc. phys. soc. lond., LIV, p. 111-117, 1920.

Heilmann Ungo. — *Das Verhalten der Muskelgefässe während der kontraktion.* — Inaug. Lusert. Leipzig, novem-

HIERONYMUS K. E. — *Ueber die Geschwindigkeit der Enegungsleitung in gedelmten und ungedelmten Muskel.* Zeits f. biol., LX, p. 335-358, 11 mars 1913.

HILL A. — *The mecanism of muscular contraction.* — Phys. red. Balt., II, p. 320-341, 1922.

HILL A. V. — *The absolute mechanical efficiency of the contraction of an isolated muscle.* — Journ. of phys., XLVI, p. 469, 18 sep. 1913.

HOFFMANN P. — *Das Verhalton riveier. Enegungewellen die sich in der Muskelfuser begegnen.* — Zeits. f. Biol., LIX, p. 1-17, 3 août 1912.

HURTHIE. — *Theorie der Muskelkontraktien.* — Berlin klin Wilmschen, LVIII, p. 345-347, 1921.

JANSEN P. — *Zur Analyses der Muskelcontraction.* — Archiv. fur der ges. Physiol. Bowa 1901. LXXXVI, p. 47-91.

JOTEYKO J. — *La fonction musculaire.* — E. s. 1909.

KOLRANSCH A. — *Ueber das Elektromye-granum roter und weiser Muskeln.* — Archiv. f. phys., p. 253-295, 1912.

LANGLEY. — *The protracted contraction of muscle caused by* cesk. Praha 1902, XLI, p. 587-594.

LEWS T. ET L. VINCENT. — *The proteids of unstriped muscle.* — J. phys. Lond, XXIV, 1901.

LHOTAK K. — *Sur la contraction physiologique.* — Casop. lek. cesk. Praha 1902, XLI, 587-594.

LYLE W. — *The veratrinlike action of glycelin.* — J. of. phys. phys. XXVI, 1901.

MAIRET A. et PIERON H. — *Une démonstration de l'origine médullaire de certaines contractures considérées comme névrosiques.* — C. R. Soc. de Biol., LXXIX, p. 256, 1916.

MEIGS E. B. — *Microscopie studies of living smod.* American Journal of phys., XXIX, p. 317-322, 1912.

MEYER J. DE. — *Sur la dualité de la réaction électrique des systèmes musculaires.* — C. R. Soc. Biol., p. 301-303. 1920.

MUELLER R. — *Untersuchungen uber die Muskel Kontraktion Ueber die Zuckungsreihe des mit Veratrin vergifteten Muskels.* — Arch. 6, die ges. Phys. CXXV, p. 173-220, 1908.

NOICA. — *Comment devons-nous définir la contracture ?* — Revue de Neurologie, février, 1911.

NOYONS ET UEXKULL. — *Die Härte der Muskeln. Zeitschüft f. Biologie.* — LVI, 139-209, 1911.

OHÉ A. — *Action de l'adrénaline et l'extrait surrénal sur l'excitabilité musculaire.* — Compte rendu Soc. de Biol., LXXXVIII, p. 583-588, 1923.

PAULI WOLFGANG. — *Ueber den zuzannubrang von elsktrischen, mechanischen, und chemischen Vorjangen un Muskel Kolloïdchemie der Muskel Kontraktion.* — Kolloïdchmische Beichefte III, p. 361-384, 1912.

PERRONCITO A. — *Sulle terminazione inervose nei muscoli e fibri striati.* — Gaz. med. ital., 1902.

PIERON H. — *Recherches sur les réflexes; Analyse de la réponse musculaire.* — C. R. Soc. de Biol., p. 410-415, 1917.

PIERON H. — *Du mécanisme physiologique du tissu musculaire à la théorie de la contraction.* — Presse médicale, 18 février 1918.

PROCTER H. P. — *Zur Theorie der Muskel contraktien.* — Zeits f. chem. und Kolloïde, X, p. 281-281, 1912.

PUGHESE A. — *Sur l'échange azoté du muscle durant le travail.* — Archives italiennes de biologie, LV, p. 359-373, 1911.

QUAGLIARELLO. — *Beiträge zur Muskelphysiologie. Wirkung der veretrins and die quergestrenften Muskeln von Warmblütern.* — Zeits f. Biologie, LIX, p. 441-469, 18 janvier 1913.

RABAUD ET. — *Contracture.* — C. R. Soc. de Biol., p. 826-829, 1916.

RANVIER. — *Leçons d'anatomie générale sur le système musculaire*, 1880.

RICHET CH. — *Article « Contracture ».* — Dictionnaire de Physiologie, IV; p. 393-403, 1900.

ROSSI G. — *Sulle localizzazioni cerebellari corticali e ul loro significato.* — Arch. di Fis., p. 391, 1921.

ROSSI ERNST. — *Ueber die Bezielungen der Muskelstane zur Eiveissgerinnung und zud chemischen Muskelreizung.* — Zeits f. Biologie, LVI, p. 353-274, 1911.

SCHENCK F. — *Ueber den Einfluss der Spanningszunehme und der Esstspannung auf die Contraction.* — Archiv. f. d. ges. Physiol., LXXII, p. 186-189, 1898.

SICCHANO L. et VINAJ A. — *Studi sulla eccitabilia electtricia dei muscoli.* — Archivio di fisiologia, XI, p. 52-66, 1er nov. 1912.

SLOSSE A. — *Contribution à l'étude du chimisme du muscle.* — Inst. Solvay. Travaux de Laboratoire Brux, 1902. V. Fasc. I, p. 39-72.

SNYDER (DE). — « *Is the contraction of smooth muscle accompapied by Heat production.* » — Am. j. of Phys., XXXV, p. 340-360, 1914.

STANGASSINGER R. — *Ueber das Verhalten des Kreatins bei der Autolyse.* — Stschr. phys. chem. Strassb., p. 595-621.

STEWART G. N. et SOLLMANN T. — *The proteis of muscle.* — Journ. of phys., XXIV, p. 427-459, 1899.

STRAUSS. — *Des contractures*, 1888.

TREVES Z. — *Sulle leggi del lavoro muscolare.* — Arch. per la sc. mediche, XXII, p. 373-410, 1898.

UHLMANN FRITZ. — *Ueber Ermudung willkürlich oder elektrisch gereizter Muskeln.* — Archiv. f. dei. ges. Phys. CXLVI, p. 517-543, 1912.

WACHER L. — *Kon lens aureduck oder Euverssquellung alls ursache der muskelkontraktion.* — Biochem. Ztschr. Berl., CVII, p. 117-144, 1920.

WACKER LEONHARD. — *Ueber emige Modelle zur demonstration des muskelkontration nach der Drucktheorie.* — Archiv. f. die. ges. phys., CLXIX, p. 492-502, 30 déc. 1917.

CHAPITRE III

TONUS MUSCULAIRE

Aimé Henri. — *Considérations Histo-pathogéniques sur la myotonie atrophique.* — L'encéphale, IX, p. 503, 1914.

André Roger. — *Tonus musculaire et corps créatiniques.* — 122 p., Montpellier, 1922.

Athanasiu J.; Marinesco G. et Vladesco R. — *Sur la force dynamique et la force statique des muscles chez les Parkinsoniens.* — Comptes rendus de la Société de Biologie, LXXXVI, p. 81-83, 3 nov. 1921.

Babonneix. — *Le syndrome électrique de la réaction myotonique.* — Arch. d'élect. méd., fév. 1914.

Boer (S. de). — *Die quergestreiften Muskeln erhalten ihre tonische Innervation mittels der Verbindungsäste des Sympathicu.* — Folia neuro-biologica VII, p. 378, 1913.

Boer (S. de). — *Ueber den Skelet Muskeltonus.* — Folia neurobiologica, VII, p. 897, 1913.

Boer (S. de). — *Die Bedentung der tonischen innervation fur die Funktion der quergestrenften Muskeln.* — Zeits f. Biol, LXV, p. 139.

Boer (S. de). — *De langzame spier. verkorting na vergiftiging met veratrine in verband met de tonische innervatie.* — Nederl. Tijdschr. v. geneeskunde, p. 679-682, 1913.

Boer (S. de). — *Die autonome innervation des Skelettmuskeltonus.* — Arch. f. d. ges. Phys. Berl., CXC, p. 41-53, p. 352-357, 1919.

Bornstein. — *Ueber Muskeltonus und Muskelkontraktur beim Menschen.* — Arch. f. die. ges. Physiol. CLXXIV, p. 13, 1880.

Bottazzi F. — *Ricerche sulla genesi del tetano muscolare.* — Atti della Soc. lig. di. sc. nat. XV, 1894.

Bourguignon et Huel. — *La contraction galvano-tonique.* — Revue Neur. II, p. 340, 1913.

Brissaud et Régnard. — C. R. Société de Biologie, XXXII, 13, 1880.

Brondgeest P. Q. — *Over den tonus der Willekeurige spieren Diss* Utrech, 1860.

Bruecke Von. — *Beue Anschaungen uber den Muskeltonus.* — Deutsche ned. Wachenschr. XLIV, p. 121-124, 154; 1918.

Buck (D. de). — *A propos du rapport de M. le Prof. Crocq sur la physiologie et la pathologie du tonus musculaire, des réflexes et de la contracture.* — Belgique méd., Gand Naarlem, 1901, II, p. 257-264, 289-296, 321-332, 152-154, 1918.

Carniol A. Radovici et Danielopolu. — *Rôle du système végétatif dans la production de l'hypertonie des muscles volontaires. Rôle respectif du sympathique; notion de l'amphotonie.* — Compt. rend. Soc. de Biol. LXXXVI, p. 632-634, 1924.

Carniol, Danielopolu D. et Radovici. — *Recherches sur le tonus musculaire des muscles volontaires.* — Rev. Neurol. XXIX, p. 1186-1203, 1922.

Carvalla J. et Weiss G. — *Influence de l'intensité et de la fréquence des excitations sur la production du tétanos physiologique.* — Journ. de Physio. et de Patho., mai 1899, p. 443-446.

Claussmann et Amillard. — Journ. de Physiologie 1910.

Cobb Stanley. — *A note on the supposed relation of the sympathetic nerves to decerebrate rigidity muscle tonus and tendon refexes.* — Am. J. of Phys., XLVI, p. 478-

Coop S. — *La tonicita muscolare lettera e riposta del dott. Luigi Ferrannini.* — Riforma med. Roma, 1901, I, p. 717.

Costantino A. — *La composition chimique et la signification biologique des substances phosphorées du tissu musculaire strié et lisse.* — Archives italiennes de biologica, LXV, p. 170-196, 30 mars 1917.

Cramet et Krause. — Journ. of Phys., XXXX, p. 61, 1910.

Crocq J. — *Le mécanisme du tonus et des réflexes dans l'état actuel de la science.* — J. de Neurologie Paris-Brux., 1902, VII, 379-398.

Denike E. — *Die Berziehungen des vegetativen Nerven system zun Tonus der Skelettmuskulatur.* — Arch. f. d. ges. Phys. Berl. CXCIV, p. 373-476, 1922.

Ducceschi V. — *Système nerveux sympathique et tonus musmulaire.* — Arch. int. de Phys., XX, p. 331, 1922.

Dukes et Barvel. — Ame Journ. of Phys., XXII, p. 174, 1908.

Dusser de Barenne. — *Ueber die innervation und den Tonus der quergestreiften muskeln.* — Arch. f. die. ges. Phys., CLXVI, p. 115-168, 1916.

Edinger. — *Ueber das Kleinhirn und den statonus Centralblatt. f. physiologie,* XXVI, p. 618, 1912.

Einthoven W. — *Sur les phénomènes électriques du tonus musculaire.* — Archives néerlandaises de Phys., II, p. 488-499, 1918.

Ernst Z. — *Untersuchungen über den chemischen Muskeltonus.* — Archiv. f. die. ges. Phys. CLVI, p. 483-487, p. 122-128, 1910.

Ewald. W. E. — *Ueber den Tonusstüm.* — Arch. f. Phys., 122-128, 1910.

Ferraro A. — *Del tono muscolare et della sua innervazione.* — Ann. di med. nav. Roma, II, p. 680-696, 1921.

FRANCK E. — *Ueber sarkoplasmalogene itonogenei Fibrillnaktion (idiomuskolare ruekung, Fasziculare ruckungen. Selmenphanomene.* — Deutsche Ztschr. f. Nervench Leipz, LXX, p. 146-166, 1921.

FRANCK E. ET STEIN. — *Zur Lohre von muskeltonus.* — Archiv. f. exper. Path. u. Pharmakol. Leipz, XC, p. 149-167, 1921, et id., p. 168-179.

FRANCK. — *Ueber die « tonische » Kontraktion des quegestreiften Sung etiermuskels nach Ausschaldung des motorischen nerven.* — Arch, f. d., gr. Phys. Berli., CXCVIII, p. 391-400, 1923.

FRANCK E. NOTHMANN M. ET NOISCH-KAUFFMANN. — *Ueber die « Tonische » Kontraktion des quergestreiften Laugetier muskels nach Ausschaltung des motorischen Nerven.* — Arch. f. d. ges. Phys. Berl., CXCVII, p. 279-271, 1922.

FROMENT, REITZ ET BABINSKI. — Annales de médecine, oct. 1916.

GRAFFE E. — *Muskeltonus und Gesamtstoffwechsel.* Deutsche med. Wilmchr. — Leipz. a. Berl., XLVI, p. 1349.

GRAFFE ET WOLF. — Archiv. f. Klin. Medic., 1912.

GREGOR ET SCHILDER. — *Zur Theorie der Myotonie.* — Neurol. lent, XXXII, p. 85, 1913.

GUTHERZ. — *Zur Sarkoplasma. Theorie der tonischen erscheimungen am quergestreiften Muskel.* — Berl. Klin Wilmsch, LVII, p. 1166, 1920.

HANSEN K. HOFFMANN P. ET VON WEIZACKER. — *Der tonus des quergestreif in Muskels.* — Ztschr. f. Biol. Munchen, LXXV, p. 21-154, 1922.

HEITZ ET LERICHE. — Presse médicale, 10 sept. 1917, p. 513.

HILL A. — *The tetanie nature of the volmitaru contraction in man.* — Proc. Phys. soc. Lond., LV, 14-16, 1921.

HIRSCHFELD. — *Myotonia atrophica.* Zeitchr. f. die. ge. Neurol. und Physchiatrie, V, p. 682, 1911.

HOFFMANN P. — *Ueber die Aktimtröme der mit Veratrin vergifteten Muskels.* — Zeitschr. f. Biol., LVIII, p. 55, 1912.

HUNK J. R. — *The static a posture system and its relation to postural hypertonic states of the skeletal muscles; spasticaty rigidity and tonic spasm Neurol.* — Bull. N. Y. III, p. 207-215, 1921.

JANSMA. — Zeitschr. f. Biologie, LXV, p. 365, 1914.

KALM R. H. — *Beitrage zur Schore von Muskeltonus.* — Arch.

KRISTELLER ET LEVENE. — Am. Journ. of. Phy., XXIV, p. 45, f. d. ges. Phys. Berl., CXVII, p. 93-114, 1921. 1909.

LANGELAAN. — *On muscle tonus. De Boer's experiment on the Brani.* — Lond., XLV, p. 434.453, 1922.

LANGELAAN. — *Le tonus musculaire.* — Archiv. néerl. de phys. La Haye, VIII, p. 98-102, 1922.

LANGELAAN J. W. — *Ueber Muskeltonus.* — Arch. f. Anat. u. Physiol. Leipz, 1901, Phys. Abth. Heft., p. 106-138.

LEWANDONSKY M. — *Ueber den Muskeltonus, inslesondere seine Beizichung zur Grosshirurinde.* — J. f. Physchol. u. Neurol. Leipz. 1902, I, 72-80.

LEWY. — *Die Schere von Tonus und der Bewegung.* — Berl. 1923.

LEWY F. — *Tonus probleme in der neurologie.* — Deutsche Ztschrf. f. Nervenh. Leipz., LXX, p. 131, 1921.

LEWY F. — *Tonus probleme. Untersuchungen zur Bewagungskoordination.* — Ztschrf. f. d. ges. Neurol. u. — Phychiat. Berl. LXIII, p. 266-270, 1921.

LINK. — *Klinische Untersuchungen uber den Muskelton.* — Neur. lentr., XXIV, p. 50-54, 1905.

LUKACKS ET MANSFELD. — *Untersuchungen uber den chemischen Muskeltonus.* — Arch. f. die. ges. Phys. CLVI, p. 467 et 478, 1915.

MANGUE R. — *L'activité statique du muscle; origine de cette notion.* — Encephale, Paris, I, p. 297-304, 1921.

MANSFELD G. — *Bemerkungen zur Arbeit Dusser de Barenne's : « Ueber die Innervation und den Tonus der quergestreiften Muskeln ».* — Archiv. f. die. ges. Phys. CLXVIII, p. 205-208, 19 juin 1917.

MARTINI P. — *Ueber der Muskeltonus.* — Munchen med. Wchnschr. LXIX, p. 558-560, 1922.

MAUMARY A. — *Zur Frage der Abhangigkeit der Muskeltonus vom sympathischen Nervensystem.* — Ztschr. f. Biol. Munchen, LXXXV, p. 299-316, 1921.

MENDELSOHN ET QUINQUAUD. — *Sur la prétendue innervation sympathique du tonus des muscles striés.* — Compte rendu Soc. de Biol., LXXXVIII, p. 1181-1183, 1923.

MOSSO A. — *Teoria della tonicita muscolare fondata sulla doppia innervazione dei muscoli striati.* — Arch. Ital. de Biol., XLI, p. 183, 19 déc. 1921.

MUSCULUS. — *Zur sarkoplasma theorie der tonischen bischeimungen am quergestreuften muskel.* — Berl. Klin Wilmscher, LVIII, p. 807, 1921.

NEUSCHLOSZ S. — *Die Bedemtung der k Ionen für der Muskeltonus.* — Klin Wilmschr, Berl., II, p. 360, 1923.

NOYON A. K. — *Ueber den Autotonus der meskeln.* — Archiv. für Physiologie, p. 319-392, 1910.

PIERON H. — *La question des rapports des réflexes tendineux avec le tonus musculaire.* — Comptes rendus de la Société de Biologie, LXXXI, p. 290-298, 23 mars 1918.

PIERON H. — *Le problème physiologique du sommeil; le tonus musculaire.* — Paris, Masson, 1913.

PIERON H. — *De la dualité de la réponse musculaire dans les réflexes musculo-tendineux. Signification physiopathologique de la réponse clonique et de la réponse tonique.* — J. de Phys., 1913.

PIERON H. — *Les formes et le mécanisme nerveux du tonus (tonus de repos, d'attitude et de soutien).* — Revue Neurol. Par., XXVII, p. 986-1011, 1920.

Reuzi (E. de) et Coop S. — *Sulla relazione fra i riflessi et la tonicita musculare.* — Napoli A. Tocco, 1899, 8°, p. 16.

Reuzi (E. de) et Coop S. — *La tonicita muscolare; riassunto degli autori.* — Nuova Riv. clin. Terap. Napoli, 1901, IV, II.

Rijnberk (G. Van). — *Recherches sur le tonus musculaire et sur l'innervation. I. Actions nerveuses pseudomotrices et innervation du tonus.* — Archives néerlandaises de physiol. de l'homme et des animaux, I, p. 257-270, 1er févr. 1917.

Rijnberk (G. Van). — *Recherches sur le tonus musculaire et son innervation. Tonus musculaire et rigidité de décérébration.* — Arch. Néerlandaises de Physiologie de l'homme et des animaux, I, p. 726-740, 20 juillt 1917.

Rossi G. — *Qualche osservazione sperimentale interno al tone muscolare.* — Arch. di Fisiol., XXI, p. 275, 1922.

Salomonso J. K. — *Tonus and the reflexes.* — Brain London, XLIII, p. 369-411, 1921.

Sandauer K. — *Physiologisches und Pathologisches vom muskeltonus.* — Deutsche mer. Wilschn Leipz. u. Berl., XLVI, p. 1416-1418, 1920.

Schwartz A. — *Sur le rôle de l'innervation sympathique dans les réflexes tendineux et les contractions toniques des muscles striés.* — Comptes rendus de la Soc. de Biol., 9 juill. 1920.

Sherrington C. S. — *On the prioceptive system. espenally in tonus.* — Brain. XXIX, p. 467-482, mars 1907.

Sherrington C. S. — *Postural activity of muscle and nerve.* Brain., XXXVIII, p. 191-234, nov. 1915.

Sherrington C. S. — *On plastic tonus and proprioceptive reflexes quant.* — Journ. of exp. phys. I, p. 109, 1909.

Simon. — *Ueber kopfhallung und Muskeltonus.* — Berl. Elw. Wiluschr. LXXI, p. 246-254, 1920.

SIMONELLI G. — *Ricerche sui rapporti funzionali tra cervelletto e labirinto.* — Soc. sperimentale LXXVI, p. 226. 1922.

SIMONELLI G. — *Fenomeni di localizzazione cerabellare in annali slabernitali.* — Arch. di. Fisiologia, XXI, p. 245, 1923.

SPADOLINI I. — *La funzione statica dei testuti contractili, II, « tono moscolare ».* — Med. Ital. Milano, III, p. 243-250, 1922.

SPIEGEL A. — *Experimentelle und Klinische Untersuchungen über Mechanimus und innervation des Skelettmuskeltonus.* — Wchnschr. Berl. II, p. 288, 1923.

SPIEGEL A. — *Physiologie und Pathologie des Skeltmuskeltonus.* — Zstch. f. d. ges. Neur. Berl. LXXXI, p. 517-624, 1923.

WEIGELNT M. — *Untersuehungen uber den muskeltonus. — Weg der tonischen Innervation von Zentralnervensysteme rum Muskel.* — Arch. f. d. ges. Phys. Berl., CXCIII, p. 7-15, 1921.

STEWART SIR J. P. — *Muscle Tonus tonic rigidity and tonic fits.* — Biol. M. L. London I, p. 212, 1919.

STOREY. — *Tonus rythms in normal human muscle.* — W. of phys., XII, p. 75-84, 1905.

THOMAS A. — *A propos du tonus musculaire.* — Paris Médical, XLV, p. 323-328, 1922.

WARD E. H. P. — *The mecanism of muscular tonus.* — West M. Times Denver, XLI, p. 65-74, 1921.

WEIGELDT W. — *Elektromiographische Untersuchungen uber den Muskeltonus.* — Deutsche ztsrf. f. Nerv. Leipz., LXXXIV, p. 129-152, 1922.

WEIGELDT M. — *Unterswehungen uber den muskeltonus.* — Fortschr. d. mod. Berl. XXVIX, p. 960, 1921.

CHAPITRE IV

CORPS CRÉATINIQUES

ALONZO, ENGLEBERT, TAYLOR. — *The sources of error in the Folin method for the estimation of creatinin.* — Journ. of biol. chem., IX, p. 19-20, 1911.

AMBERG S. ET MORRILL W. P. — *On the excretion of the cretinin in the new-born infant.* — J. Biol. chem. N. Y. 1907-1907, III, p. 311-320.

ANDO R. — *Ricerche sulla natura del processi di trasformazione della creatina in creatinina nell organismo.* — An. di. cli. Med. Palermo, XII, p. 188-198, 1922.

ANDRÉ Roger. — *Créatine et Créatinine.* — Montpellier, 1923, p. 66.

ANDREW ET CAMPBELL. — *A hither the neglected factor affecting the determination of small quantities of creatinine.* — Journal of biological chemisty, XXVIII, p. 340, janvier 1917.

ANTONOFF NINA. — *Ueber Kreatinin bildende Bakterien. Centralblatt fuer Bakteriologie, Parasitenkunde und infections.* — Krankheiten, XLIII, p. 210-213, 1907.

BARKAN ET HAHN. — *Ueber die gegenseitige Unwandlung von Kreatin und Kreatinin.* — Ztschrf f. biol. München u. Berlin, LXXII, p. 25-36, 1920.

BARLETT H. S.; ROSE W. C.; STEILING J. ET DIMMIOTT. — *Experimental studies on creatin and creatinine; VIII, The alleged exogenous origin of urinary creatine in the protein of the diet.* — Journal of biological chemistry, XXXIV, p. 601-612, juin 1918.

BAUMANN L. ET HINES H. M. — *The origine of creatin.* — Journal of biological chemistry, XXXV, 75-82, juillet 1918.

BAUMANN L. ET THASTEN INGVALSDEN. — *An oxydation product of creatine.* — Journal of biological chemistry, XXV, p. 277-280, août 1918.

BAUMANN ET UNDERHILL. — J. of Biol. Chem., XXVII, p. 147 et 151, 1916.

BAUMANN ET MARKER. — Journ. of Biol. Chem. XXII, p. 49, 1916.

BEHRE AND BENEDICT. — *Studies in creatine and creatinine metabolism. On the question of the occurence of creatinine and creatine in blood.* — J. of biol. chem., LII, p. 11, 1922.

BERGER C.; FINGERHING G. ET MORGAN A. — *Ueber die Stickper.* — Zeitschrift f. phys. chemie, LXXXVII, p. 21-37, 6 août 1913.

BERGER C. FINGERHING G. ET MORGAN A. — *Ueber die Stickstofflestimmung nach kjeldahl in Kreatin.* — Ztschr. f. phys. chem. Strassb., 1904, XXXIX, p. 329-375.

BENEDICT. — Journ. Biol. Chem., XVIII, p. 183, 1914.

BENEDICT. — Am. Journ. of Phys., XXVIII, p. 406, 1907.

BENEDICT ET DIEFENDORF. — Am. Journ. of phys., XXIII, p. 362, 1907.

BENEDICT S. R. ET OSTERBERG F. — *Studies in creatin and creatinin metabolism. On the origin of urinary creatine.* — J. of biol. chem., XVIII, p. 195-214, juillet 1914.

BENEDICT F. ET MYERS C. — *The elimination of creatinine in women.* — American Journal of physiology, XVIII, p. 377-396, 1907.

BENEDICT S. ET OSTERBERG. — *Studies in creatine and creatinine metabolism. The metabolism of creatine.* — J. Biol. chem. Balt., LVI, p. 229-252, 1923.

BENEDICT F. ET MYERS C. — *The determination of creatine and creatinine.* — American Journ. of phys., XVIII, p. 397-405, 1907.

BINET, DEFFINS ET RATHENY. — Société de Biologie, II, p. 479, 1914.

BINET, L. DEFFINS ET RATHERY F. — *Doage de la créatine et de la créatinine dans les urines.* — Comptes rendus de la Soc. de Biol., LXXVI, p. 544, 28 mars 1914.

BLAN NATHAN F. — *The estimation of the creatinine in the presence of acetone and diacetic acid.* — Journal of biological chemistry, XLVIII, p. 205-118, sept. 1921.

BOLJARSKY N. — *Le rôle du foie dans les échanges de créatine-créatinine dans l'organisme.* — Rouski Vratch, IX, p. 1621-1631, 12 nov. 1910.

BOLJARSKI N. ET LONDON E. S. — *Zur Fräge über den Anteil der Leber an Kreatinin toffwerchsel.* — Prager medicische Wochenschrift, 1921.

BOLJARSKI ET LONDON. — Zeistchr. f. phys. chem., LXII, p. 465, 1909.

BONANI GIOVANNI. — *La lecitina e la curva della fatica muscolare.* — Archivio di farmalogia experimentale et scienze a ffini, XXXII, p. 65-74, 81-87, 1er et 15 sept. 1921.

BOUKOVALA A. — *Etude physio-pathologique de la créatininémie.* — Thèse Montpellier, 1924.

BROWN T. G. ET CATHCART. — *On the creatin-creatinine content of frags muscle.* — Proc. Phys. Soc. Lond., XIV.

BUCKMAN T. E. ET FOLIN O. — *On the creatin content of muscle.* — J. of biol. chem., XVII, p. 487-486, mai 1914.

BURET, L. DEFFINS ET RATHERY. — *De l'influence de la présence dans l'urine d'acide acétylacétique dans le dosage exact de la créatinine et de la créatine par la méthode colorimétrique de* FOLIN. — Compte rendus de la Société de Biologie, LXXVII, p. 479, 17 oct. 1914.

BURGER M. — *Beitrage zum Kreatininstoffwechsel ueber die ausscheidung von Kreatinin in Fieberand fall.* — Ztschrf. f. d. ges. e xp. Med. Berl., XII, p. 1-27, 1921.

BURGER M. — *Beitrage zum Kreatinin stoffwechsel.* — Ztschf. f. d. ges. exper. Med. Berlin, IX, p. 262-361, 1919.

BURGER M. — *Die Beziehungen des menschlichen Kreatininstoffwechsels zu physiologischen und Pathologischen Zustandsanderungen der Muskelatur.* — Verhan d. deutsch. Gesell f. innere Med. München, XXXIV, Kong., p. 480-491.

BURGER M. ET MACHIVITZ. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1913.

CABELLA M. — *Ueber der Gehalt an Kreatin der Muskeln verschiedenen Tiere und in der verschiedener arten des Muskelgewebes.* — Zeistchrift fuer physiol. chem., LXXXIV, p. 29-38, 18 mars 1913.

CALLUM E. V. MAC ET STEEMBOCK H. — *On the creatine metabolism of the growing pig.* — Journ. of the biol. chem., XIII, p. 209-228, nov. 1912.

CALLUM MAC. — *On the creatinine excretion of the pig.* — American Journ. of phys., XXIX, p. 210-214, 1911.

CARNIS M. — *Physiological and Histological observations on mucle in the relation of the action of guanidine and creatin.* — Journal Physiology, XXXIX, p. 74-96, 1909.

CAMPBELL, ANDREW, WALTER. — *The probable accuracy in whole plasma of colomimetric determination of creatinine and creatine.* — J. of biol. chem. XXIX, p. 195, 1917.

CAMPBELL ET HUNTER. — Journal biol. chem., XXXII, p. 195, 1917.

CAMPBELL W. B. ET HUNTER A. — *The amount and the distribution of creatinine and creatine in normal human blood.* — Journal of biological chemistry, XXXIII, p. 169-192, janvier 1918.

CAMPBELL, WALTER R. — *The placenta tranmission of creatine and creatinine.* — Journal of biological chemistry, XXXIV, 5-15 avril 1918.

CAPOZZI G. — *Sulla presunta esistenza di creatinina preformata nel Tessuto muscolare.* — Lo spermentale, LXVIII, p. 132-136, mars 1914.

CATHCART. — Amer. Journ. of phys., XXXV, p. 500, 1905.

CATHCART. — Amer. Journal of. phys., XXXIX, p. 311, 1909. 1909.

CATHCART. — Biochem. Zeitschrift., VI, p. 109, 1906.

CATHCART ET TAYER. — Amer. Journ. of phys., XLI, p. 276, 1910.

CHACE ET MYERS. — Journal Amer. Med. Assu., LXVII, p. 929, 1916.

CLEMENTI A. — *Rigerche su l'arginasi e l'azione dell' arginasi sulla creatina.* — Archivio di farmacologia sperimentale e s cienze affini, XXI, p. 172-179, 12 mars 1916.

CLEMENTI A. — *L'arginai, formento urcogenetico e la specificita della sua azione degnanidizzante.* — Arch. di farm. sper. et du suenze aff., XIV, p. 207-227, 1er mars 1917.

CLEMENTI A. — *Recherches sur l'arginase; son mode d'action sur la créatinine.* — Archives Italiennes de Biologie, LXIV, p. 354-360, nov. 1916.

CLOSSON O. F. — *The elimination of creatinine.* — Am. J. phys. Bost., 1906, XVI, p. 252-267.

COLLS P. C. — *Notes on creatinine.* — J. Physiol. Lond. et Cambridge, 1896, XX, p. 107-111.

COLLUM M. ET STEENLOCK. — J. of biol. chem., XIII, p. 209, 1912.

COSTANTINO A. — *Metodo di estrazione dellla creatina e creatinina dai tessuti e dai liquide dell' organismo.* — Arch. di farm. sper. e. suenze af., XIX, p. 254-258, 15 mars 1915.

Costantino A. — *Méthode d'extraction de la créatine et de la créatinine des tissus et des liquides de l'organisme. Procédé simplifié.* — Archives Italiennes de Biologie, LXIII, p. 164-170, 25 sept. 1915.

Cristol, Nicolitch et Boukovala. — *Uricémie, créatininémie et constante uréo-sécrétoire.* — Bull. de la Soc. sc. med. et biol. de Montp., IV, 1922.

Cristol, Nikolitch et Boukovala. — *Influence de la créatinine sur le dosage de l'acide urique total du sérum.* — Bull. de la Soc. sc. med. et biol. Montp. et Lang., IV, p. 67-70, 1922.

Cristol, Nikolitch et Boukovala. — *Diffusibilité clinique comparée de l'acide urique et de la créatinine.* — Bull. soc. des Sc. méd. et biol., Montpellier, 1922-23, IV, p. 250.

Crudden M. and Scorgent. — *The occurence and determination of creatine in the urine.* — Journ. of biol. chem. XXIII, p. 349, 1916.

Crudden M. et Scorgent. — J. of biol. chem., XXVII, p. 527, 1916.

Czernecki W. — *Zur Kreatins und Kreatinins im Organismus.* — Zeitarf f. phys. chemie, XLIV, p. 294-308, 1905.

Denis W. et Folin O. — *On the creatinin and creatin content of blood.* — J. of biol. chem., XVII, p. 487-491, mai 1914.

Denis W. — *The determination of creatinine and creatine in blood.* — Journal of biological chemistry, XXXV, p. 513-516, sept. 1918.

Denis et Folin. — *Protein metabolism from the stand point blood and tissue analysis. On interpretation of creatine and creatinine in relation to animal metabolism.* — Journal of biol. chem. XVII, p. 493, 1914.

Denis et Folin. — *Creatine and creatinine content in blood.* — J. of biol. chem. 1917.

DENIS ET FOLIN. — *On the creatinine and creatine content in blood.* — Journal biol. chem., XVII, p. 487, 1914.

DENTIER L. ET CHI-CHE-WANG. — *Creatinine and creatine in the blood.* — Journ. of. biol. chem., XLV, p. 237-243, déc. 1920.

DIAMANT ET MOREAU. — *Diagnostic et pronostic des néphrites urémigènes par le dosage chimique de la créatinine dans le sang.* — Progrès Médical, 1923.

DIAS. — Licoas de clinicamedica, 1922.

DIMMITT ET ROSE. — Journal of biol. chem., XXVI, p. 353, 1916.

DIMMITT ET ROSE. — Pournal of biol. chem., X, p. 265, 1911.

DOISY ET FOLIN. — *Impure picric and as a source of error in creatinine determination.* — Journ. Biol. chem., XXVIII, p. 349, 1916.

DOISY E. A. ET FOLLIN O. — *Impure picric acid as a source of error in creatine estimation.* — Journal of biological chemistry, XXVIII, p. 348-256, janvier 1917.

DORNER G. — *Zur Bildung von Kreatin und Kreatinine un organimus, besonders der Kaninchen.* — Zeitschrift f. phys. chem., LII, p. 225-273, 1907.

DORNER. — Zeitsch. fuer phys. chem., LII, p. 225, 1905.

DOX W. ET YODER L. — *Esterification of creatinin.* — J. biol. chem. Balt., LIV, p. 671-673, 1922.

DREIHOLZ. — Inaug. Dissert. Greifswald, 1908.

EDGARD G. — *Preparation and comparison of standart for the estimation of creatine and creatinine.* — J. Biol. chem. Balt., LVI, p. 1-6, 1923.

ENGELAND R. — *Ditillation von creatinin.* — Ztschf. f. phys. chem. Strassb., LVII, p. 65, 1908.

FEIGEL. — Biochem Ztschr L., XXXI, p. 14, 1917; *ibid*, LXXXIV, p. 264; *ibid*, XCIV, p. 84.

FEIGEL. — *Ueber das Vorkommen von Kreatinin in Blute bei Gesunden und Kranken.* — Biochemische Zeitung, p. 254, 1920.

FIEBIGER J. — *Ueber Kreatininin in Harn verschiedener Hansthiere.* — Centralb. f. phys. Scyr. u. Wien, 1903, XVII, p. 33.

FINE AND MYERS. — *Creatinin content of muscle.* — Journ. Biol. chem., XXI, p. 377; p. 587, 1913.

FINE AND MYERS. — *The creatinine content in muscle.* — Jour. p. 132, 1914.

FINE AND MEYERS. — *Creatinin content of muscle.* — Journ. Biol. chem., XXI, p. 377-283-587, 1913.

FINE AND MYERS. — Journ. of. biol. chem., XXI, p. 383, 1915.

FINE AND MEYERS. — *The creatinine content in muscle.* — Jour. biol. chem., XVI, p. 169, 1913.

FINE M. S. ET MYERS V. C. — *The influence of the administration of creatine and creatinine on the creatine content of muscle.* — J. of. biol. chem., XVI, p. 169-186, oct. 1913.

FINE AND MYERS. — Journ. of Biol. chem., XVII, p. 65, 1914.

FINE AND MYERS. — Proc. Soc. Exper. Biol., and Med., XI,

FINE AND MYERS. — Journ. biol. chem., XV, p. 304, 1913.
p. 15, 1914.

FINE M. S. AND MYERS V. C. — *The influence of carbonhy-*

FINE AND MYERS. — *The monproteins netrogenous compounds drate feeding upon the creatine content of muscle. — creatinine and uric acid.* — Journ. biol. chem., XX,

FINE M. S. ET MYERS V. C. — *The influence of starvation upon the creatinine content of muscle.* — J. of. biol. chem., XV, p. 283-304, 1913.

FINE AND MEYERS. — *The monproteins netrogenous compounds of the blood in nephritis with special reference to creatinine and urie acid.* — Jour. biol, chem., XX, p. 391, 1915.

FINE M. S. AND MYERS V. C. — *The creatine content of muscle under normal conditions. Its relation to the urinary creatinin.* — Journ. of biol. chem., XIV, p. 9-26, feb. 1913.

FISCHER ET FOSTER. — *Creatin and creatinin metabolism in dog with* ECH *fistula*. — J. Biol. chem. Balt., 1911, IX, p. 359-362.

FOLIN OTTO. — Hammatsten Festchrift, I, p. 1, 1908.

FOLIN. — Am. Society of biol. chem. Decembre 1915.

FOLIN. — *On the determination of creatinine and creatine in blood milk and tissue.* — Journ. of Biol. chem., XVII, p. 475, 1914.

FOLIN. — Amer. Journ. of Insanit., XL, p. 699 et XIL, p. 299-19, 1904.

FOLIN. — Amer. journ. of phys., XIII, p. 45-84, 1905.

FOLIN. — Hammarsten's Festschrift, III, 1906.

FOLIN. — Amer. Journ. phys., XIII, 84-90, 1905.

FOLIN. — Zeitschr. physiol. chem., XLI, p. 233, 1904.

FOLIN. — *On the determination of creatinine and creatine in urine.* — Journ. of biol. chem., XVII, p. 469, 1914.

FOLIN. — *On the preparation of creatine and creatinine and standards creatinine solutions.* — J. of. Biol. chem., XVII, p. 463, 1893.

FOLIN. — *Determination of creatinine in blood, milk and tissue.* — J. of. biol. chem., XIII, 1913.

FOLIN. — *The metabolisme of Kreatinin and Kreatine.* — Brit. M. J. London, 1906, p. 11, 1787.

FOLLIN OTTO. — *The preparation of creatinine from urine.* — Journal of biol. chem, 1911

FOLIN ET WU. — Jour. Biol. chem., XXXVIII, p. 98, 1919.

FORSCHBACH J. — *Kreatininauss cheidung bei Krannheiten.* — Arch. f. exp. Path. u. Pharmakal Leitz., 1907, LVIII, p. 113-140.

FRANCK ET ISAAC. — Arch. f. exp. Path. u. Pham., LXIV, p. 279, 1911.

FRENKEL M. — *Chreatinine et Hypobromite.* — Comptes rendus de la Société de Biologie, LXXVI, 5 juill. 1913.

FRONTALI G. — *Sur le métabolisme de la créatine-créatinine dans le jeûne et après la thyroïdectomie totale.* — Archives Int. de phys., XIII, p. 431-463, 31 août 1913.

FUNARO. — Bioch. Zeitschr., X, p. 467, 1908.

GAMBLE J. ET GOLDSCHMIDT. — *A study of creatinuria in infants; II. Relation of protein intaks to urinary creatin.* — J. biol. chem. Balt., XL, p. 215-225, 1919.

GAMBLE JAMES L. ET GOLDSCHMIDT SAMUEL. — *A study of creatinuria in infants relation of creatinuria to acidosis. The elimination of ingested creatine and creatine.* — Journ. of. Biol. chem., XL, p. 199-213, nov. 1919.

GERARD F. — Comptes rendus de l'Académie des Sciences, CXXXII, 1901.

GETTLER. — *Factors involving the accuracy of creatinine determination in human blood.* — Journal of Biol. Chem., XXIX, p. 47, 1917.

GIBSON ET MARTIN. — *The origin of creatin.* — J. Biol. chem. Balt., XII, 1920.

GOENNE ET THOMAS K. — *Wertere untersuchungen ueber due Uerkunft des Kreatings.* — Ztschrf. f. phys. chem. *trophie muscular dystrophy.* — Jour. of Biol. chem., XLIX, p. 319-326, décembre 1921.

GOENNE ET THOMAS K. — Wertere untersuchungen ueber due UerKumft des Kreatings. — Ztschrf. f. phys. chem. Strassb., CIV, p. 65-72, 1919.

GOODALL EDWIN ET MACKENSIE R.-L., WALLIS. — *Le traitement par le bain électrique dans 108 cas de troubles mentaux. Comparaison avec l'effet des bains chauds. Recherches sur l'influence des bains sur l'excrétion de la créatine.* — The journal of mental science, n° 223, p. 189-226, avril 1910.

GÖTTLIEL. — Zeitschr. f. phys. chem., LV, p. 322, 1908.

GOTTLIEB R. ET STANGASSINGER R. — *Ueber das Verhalten der Kreatins belder autolyse.* — Zeitschrift f. phys. chem., p. 1-14, 1907.

GOTTLIEB R. ET STANGASSINGER. — *Ueber die Bildung und Zersetzung der Kreatins bei der Durchbluntung uberlebender Organe.* — Ztschf. f. phys. chem. Strassb., 1908, LV, p. 323-337.

GRAHAM G. ET POULTON E. P. — *The alleged excretion of creatinine in carbonhydrate starwation.* — Proceed. of the Rog. Soc., LXXXVII, p. 205-220, janvier 1914.

GRAS E. G. ET STEENBOCK H. — *Creatinuria exogenous origin of urinary creatine.* — Journ. of. biol. chem, XXXVI, p. 265-289, novembre 1918.

GRAS E. G. ET STEENBOCK H. — *Creatinuria Arginine and cystine as precusors of creatine.* — Journ. of. biol., XLVII, p. 33-43, juin 1921.

GRAS E. G. ET STEEBOCK. — *Creatinuria the effect of feeling feeling upon creatinuria.* — Journ. of. biolog. chem., XLVII, p. 45-52, juin 1921.

GREENWALD J. — *The estimation of creatinine and crealine in diabetic urine.* — Journ. of biol, chem., p. 89-95, mars 1913.

GRINDLEY H. S. ET WOODS H. S. — *The chemistry of flesh. Method for the determination of creatinin in meats and their products.* — Journ. of. biol. chem., II, p. 309-315, 1907.

HAHN ET SHAFFER. — *Ueber die gegenseitige unwandlung von Kreatinin. Die Bestummung von Kreatinin in der Muskulatur.* — Uschrf. f. Viol. Müunchen, LXXVIII, p. 156-160, 1923.

HAHN A. ET MEYER. — *Ueber die gegenseitige Unwandlung von Kreatin und wreatinin; die Eutstehung von Kreatinin an organismus.* — Ztschr. f. Biol. München, LXXVIII, p. 91-118, 1923.

HAMMETT F. S. — *Creatinine and creatine in muscle extracts. A comparison of the picric acid and the tungstic acid methods of deproteinization.* — J. Biol. chem. Balt., XLVIII, p. 127-131, 1921.

HAMMETT F. S. — *Creatine and creatinine in muscle extracts.* J. Biol. chem. Balt., LV, 323, 1923.

HAMMETT F. S. — *Creatin and muscle tonus in man.* — J. Amer. Mass. Chicago, LXXVI, p. 502, 1921.

HAMMETT F. S. — *Creatin and creatinin in muscle extracts. Concerning the presence of enzymes in muscles tissue which have creatine and creatinine their substrates.* — Journ. off. biol. chem, LIII, 323-337, août 1922.

HAMMETT FREDERICK S. — *Creatinin and creatin in muscle evtracts. The influence of the reaction of the medium on the creatininie; creatinin balance in incubated extracts of muscles of the albindrat.* — Journ. of. Biol. chem., XLVIII, p. 133-141, sept. 1921.

HARRINCK J. ET PEKELHARING. — *The excretion of creatinin in man.* — Proc. of Kon. Akad van Wetensch th. Amst., 30 sept. 1911.

HAUKE ET HOWE. — Journ. Am. Chem. Society, XXXIII, p. 215, 1911.

HOOGENHUYSE VON ET PEKELHARING. — Zeitschr. f. phys. chem., LXIX, p. 495, 1910.

HOOGENHUYZE (VAN) ET PEKELHARING. — *Die Bildung der Kreatins in Muskels beim Tonus und bei der Stanē.* — Zeitschrift f. phys. chem. Strassb., LVII, p. 262-298, 1910.

HOOGENUYZE (VAN) ET VERPLOEGH. — Vers. Kan Akad v. Wetesis ch. Amsterdam, 25 mars 1916.

HOOGENHUYKEN (VAN) ET VERPLOEGH. — *Beobachtunger ueber die Kreatininauss cheidung beim Menschen.* — Zeitschr. f. phys. chm., XLVI, p. 415-471, 1905.

HOOGENHUYZE (VAN) ET VERPLOGGH. — *Weitere Beobach ungen ueber die Kreatinausscheidung beim Menschen.* — Ztschr. f. phys. chem. Strassb., 1908, LVII, pa ges 161-266.

HOOGENHUYZE (VAN) ET TENDOESCHATE A. — *Recherches sur les échanges organisques chez les femmes enceintes.* — Ann. de Gyn., VIII, p. 1, 1911.

HOOGENHUYZE (VAN) C. ET VERPLOEGH H. — *Effet de l'insuffisance d'oxygène sur l'élimination de la créatinurie.* — Arch. Italiennes de Biologie, LIII, p. 37-46, 1910.

HOWLANDS ET RICHARDS. — Journ. of. exp. medic., II, p. 344, 1909.

HULBARD. — *Creatinine determination in the blood.* — Clifton Sping, 1923-1924.

INONGE K. — *Ueber die Entstelung des Kreatins in Tierkörper.* — Zeits. f. phys. chem., LXXXI, p. 71-79, 10 octobre 1912.

JAFFE M. — *Intersuchungen ueber die Enstehung des Kreatins an Organismus.* — Zeitschrift f. physiologische Chemie, XLVIII, p. 430-468, 1906.

JANSEN B. C. P. — *La transformation d'arginine en créatinine dans l'organisme animal.* — Travail du Laboratoire de physiologie de l'Université d'Amsterdam. Archives Néerlandaises de phys. de l'homme et des animaux, I, p. 618-624, 10 juillet 1917.

KILLIAN AND MYERS. — *Blood creatinine in nephritis.* — Am. Journ. med. soc., CLVII, p. 674, 1919.

KIRCH F. — *Der Einfluss erdiger quellens auf die Kreatininauss cheidung.* — Arch. med. Cent. Ztg. Berlin, XC, p. 25, 1921.

KLEINER ET UNDERHILL. — J. of biol. chem., IV, p. 165, 1908.

KLERCKER. — Biochemie Zeitschrift, III, p. 45, 1907.

KLERCKER A. F. — *Beitrag zur Kemitins des Kreatins und Kreatinins in stoffwechsel des Menschen.* — Biochem Ztschf., Berlin, 1907, III, p. 47-85.

KOCH. — Am. Journ. of Exp. Physiol., XL, p. 61, 19055.

KRAMM W. — *Ueber ein neues Kreatininderivat Centralbl.* — F. d. med. Wissensch. Berlin, 1907, XXXV, pages 785-787.

KRAUSE. — Quart. Journ. of Exp. Phys., III, p. 389, 1910.

KRAUSE R. A. — *On age and metabolism and the significance of the excretion of creatine.* — Quaterly journal of experimental physiologie, XXX, p. 87-101, 11 septembre 1913.

KUTTNER. — *A modification of Folin's method for the estimation of creatinurie in blood.* — J. of biol. chem., XXIX, p. 12, 1917.

LADD E. F. ET BOTTENFIELD P. B. — *Creatin and its separation.* Am. chem. J. Balt., 1898, XX, p. 869-871.

LAFAYETTE, MENDEL B. ET ROSE W. C. — *Inanition and the creatin contant of muscle.* — Journ. of biol. chem., X, p. 225-254, 1911.

LAMBERG ET WOLF. — Ann. of. Int. mod., V, p. 408, 1910.

LEATHES. — Amer. Journ. of Phys., XXXV, p. 205, 1906.

LEGMANN. — Zeitschr. fuer physiol. Chem., LVII, p. 476, 1908.

LIEBIG. — Annalesde chimie et de pharmacie, LII, p. 257, 1847.

LINDSAY. — Bioch. Journ., V, p. 407, 1911.

LOUGH ET MYERS. — *The creatinine of the blood in nephritis.* — Arch. int. Med., XVI, p. 536, 1915.

LOW A. ET SPIEGEL E. — *Der Kreatin gehalt des Muskels bei anoxybiotischer* — Zuekung Bioch. Ztscher. Berl., CXXXV, p. 122127, 1923.

MAJOR. — *The use of creatinine as a test of renal fonction.* — Journ. amer. med. ass. Chicago, XXX, p. 384, 1923.

MALFATTI. — *Ein Fall von pramortaler Steigernung der Kreatininausscheidung.* — Centralb. f. d. Kraukh d. Ham. u. Sec. Org. Leipz. 1903, XIV, p. 320-324.

MANOUCHINE J. — *Sur la quantité de la créatine dans l'urine chez les typhiques.* — Rousski Vratch, VIII, p. 1387-1551, 1910.

MATULA. — Arch. f. due Phys., CXLIV, p. 122, 1922.

MAXWELL S. — *Cretin as a brair stimulant.* — J. Biol. chem. N. Y., 1907. III, p. 21-24.

MAZZA S. — *L'eliminazione della creatinuria in varie malattie* — Morgangn Milano, LXII, p. 345-353, 1920.

MELLAMBY. — Journal of phys., XXXVI, p. 447, 1908.

MELLAMBY. — *Creatin and creatinin.* — J. phys., Lond., 1907, XXXVI, p. 447-487.

MEYER E. — *Ueber Kreatin und Kreatinin auscheidung bei Krankheiten.* — Deutsches arch. f. Klin. Med. Leipz., CXXXIV, p. 210-240, 1920.

MYERS. — Amer. Journ. of med. Science, 1910.

MYERS. — *Chemical changes in the blood in dieases; III. Creatinine.* — Journ. Labord. and clinic St-Louis, pages 666-667, 1919.

MYERS. — *Creatinine.* — Practical chemical analysis of blood, London, 1921.

MYERS V. C. ET VALOVIC G. O. — *The influence of fever on the elimination of creatinine.* — Journ. of biol. chem., XLV, p. 489-507, juin 1913.

NEUBAUER. — Muenchen med. Wchrschr., LXI, p. 857, 1914.

OSTERBERG. — Bioch. Zeitschr., XXXV, p. 329, 1911.

PALLADIN O. — *Ueber dem Einfluss der Abkuhlung auf die Kreaninausscheidung.* — Bioch. Ztschrf. Berl., LXXXVI, p. 353-358, 1923.

PALLADIN ET WALLENBURGER. — Société de biologie, LXVIII, p. 3, 1915.

PALLADIN Alexandre et WALLENBERGER L. — *Contribution à l'étude de la formation de la créatine dans l'organisme animal.* — Réunion Biologique de Pétrograd, LXXVIII, p. 111-115, 1915.

PATON. — Journ. of Phys., 1909-1910.

PEKELHARRING C. A. — *Die Kreatininausscheidung beim Meuschen unter Einfluss von Muskeltonus.* — Zeitschrift phys. chem., LXXV, p. 207-215, 1911.

PITTARELLI. — *Sulle cose d'errore del metodo creatininimetrie di Folin e sui modi di evitarle o diminuarle.* — Riformi med. Napoli, XXXIX, p. 78-80, 1923.

PLASS ET WILSON. — *Creatine and creatinurie un whole blood and plasma.* — Journ. Biol. chem., XXIX, p. 413, 1917.

PROBST Théodore. — *Kreatin und Kreatinin untersuchungen bei der Verdanung verschiedener.* — Enveisskerper Easel, 1919.

ODDI R., TARULLI L. — *L'eliminazione della creatinina nel lavoro muscolare e sus formazione nell'organismo.* — Bull. d. r. Accad. di Roma, 1892-1893, XIX, p. 57-72.

RABINOWITCH. — *Pronostic value of blood creatinine in nephritis.* — Canadian med. assoc. Journ., 1921.

RAND ET UNDERLILL. — Arch. of Intern. Med., V, p. 61, 1910.

RENIOSO AND SHAFFER. — Proc. Soc. Exp. Biol., XIII, 1914.

RENOSSIO AND SHAFFER. — Proc. Soc. Exp. Biol., XXX, 1916.

RENOSIO AND SHAFFER. — Journ. biol. chem., VII, 1910.

RICHARDS ET WALLACE. — J. of biol. chem., IV, p. 179, 1903.

RIESSER O. — Theore uscher und Experimentelles zur Frage

RIESSER O. — *Theore uscher und Experimentelles zur Frage der Kreatinbildung un tierischen Organismus Versuche ueber Kreatinbildung aus Betain und Cholin.* — Ztsf. f. phys. chem., LXXXVI, p. 415-453, 1913.

RIESSER O. — *Ueber Tonus und Kreatingehalt der Muskeln in cliver Bezichungen zur Warmeregulation und zentral sympathischer Enegung.* — Arch. f. exp. Path. und pharm, LXXX, p. 3.

RIESSER O. — *Weitere Bertrage zur Frage der Kreatinbildung aus cholin und Betain.* — Ztschft f. phys. chem., XV, 221-235, 11 avril 1914.

ROCKWOOD ET EPPS C. V. — *The influence of some agents on the elimination of uric and creatinin.* — American Journal of Physiologie, XIX, p. 97-107, 1907.

ROSE. — J. of. biol. chem, p. 331, 1916.

ROSE W. C. — *The estimation of creatinine in the presence of sugar.* — Journ. of biol. chem. X, p. 477-478, 1912.

Rose W. C. — *Excretion of the creatinine in infancy and chilhood.* — Journal of biol. chem., X, p. 265-269, 1911.

Rosenberg. — München med. Wilmschr, n° 6, 1914.

Rotmann A. — Ztsrf. f. phys. chem., XXXVI, p. 131, 477-478, 1908.

Rothmann. — *Ueber das Verhalten des Kreatins bei der Autolyses Mitterhung.* — Ztschf. f. phys. chem.. Strassb., LVIII, p. 171-142.

Roux J. C. et Taillandier. — *La valeur semiologique de la créatinine et sa diminution dans les urines de certains malades asthéniques.* — Arch. des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition, V, p. 649-677, 1911.

Rowe A. H. — *On the creatin Spliting Enzyme of the para thyroïds and the Adrenals.*

Salaskin et Zaleski. — Zeitschr. f. phys. chem., XXIX, p. 545, 1900.

Salger E. — *Ueber Tonus und Kreatingehalt der quergestreiften Muskulatur unter verscheudenen Dehmurgs und innervation bedindungen.* — Mut. a. d. Grenzgeb. d. Med. clin. Tena, XXXV, p. 691-703, 1922.

Scafidi V. — *Sué l'échange de la créatine et de la créatinine en conditions normales et à la suite de la suppression de la circulation hépatique.* — Archives Italiennes de biologie, LXI, p. 153-163, 30 juillet 1914.

Scaffidi V. — *Sulla parte che prendre il rene alla distruzione della creatina alla formazione della creatinina.* — Arch. di. fisol. XIII, p. 167-176, janvier 1914.

Scaffidi V. — *Sur la présence de la créatinine dans les muscles et sur le mode de se comporter de la créatine durant la fatigue.* — Archive Italienne de Biologie, LXI, p. 18-176, 30 juillet 1914.

SCAFFIDI V. — *Sur le mode de se comporter de la créatine et de la créatinine dans le jeûne complet et dans le jeûne partiel.* — Archi. Italiennes de biologie, LIX, pages 172-179, juill. 1913.

SCAFFIDI VITTORIO. — *Sulle modificazioni del Ricambio della creatina nelle fatica.* — Lo sperimentale, LXIV, p. 781-789, 1911.

SCAFFIDI V. — Biochemicshe Zeitschrift, L, 1913.

SCAFFIDI V. — *Sul comportamento della creatinina nel digiuno completo e parziale.* — Lo sperimentale, LXVI, pages 617-637, 22 janvier 1913.

SCHEN P. — *Der Einfluss der Schilddruse auf den Kreatunkreatininstoffwechsel.* — Verhandl d. deutsche Gerellsch. f. unere Med. München, XXXIX Kong., 376-379, 1922.

SCHONFELD H. — *Der Kreatingehalt der Froschmuskels un Zustande der Hypnostichen Starre.* — Arch. f. d. ges. phys. Berl., CXVI, p. 128-183, 1921.

SCHULTZ W. — *Der Verlauf der Kreatinausscheidung un Harn der Menschen und besonderer Beruckschtigung der Enflusses der Muskelarbeit.* — Arch. f. d. ges. phys. Berl., CLXXXVI, p. 126-172, 1922.

SCHWEERSON Salomon. — *New method of quantitative definition of creatinine in normal and diabetic urine.* — Jurjeff 1894, 15 Mattisen 61 8°.

SEEMANN J. — *Beitrag zur Frage der Kreatininbildung.* — Zeitschrift fuer experimentelle Pathologie und Therapie, XLIX, p. 333-344, 1907.

SHAFFER. — *The excretion of kreatinin and kreatin in health and diseases.* — Am. J. phys. Bost., XXIII, p. 1-AA, 1908.

SHAFFER. — *Observations on creatine and creatinurie.* — Journ. biol. chem. XVIII, p. 528, 1914.

SHAFFER. — Am. Journ. phys., XXIII, 1906.

SHAFFER ET WOLFF. — Journ. of biol. chem., IV, p. 439, 1908.

SKUTELZSKI. — Deutsch. Arch. f. Klin. Med., CIII, p. 423, 1911.

SLOSSE. — *Recherches sur la teneur du sang en créatine et créatinine.* — Soc. roy. des sc. méd. et nat. de Brux., p. 155-162, 1922.

SPRIGGS. — Biol. chem. Journ, XI, p. 206, 1907.

SPRIGGS. — Quart. Journ. Med., I p. 63, 1907.

STANGASSINGER. — Zeitschn. f. phys. Chem. LV, p. 295, 1908.

STENDEL H. — *Eine einfache Methode zur danstellung von Kreatin aussi Fleis ehxtrakt.* — Ztchrf. f. phy. chem. Berl., CXIII, p. 53, 1921.

TAYLOR ROSS. — *Creatin and Creatinine excretion in diabetes mellitus Bioch.* — Journ., V., p. 362-377, 1911.

TCHERKOFF. — *Recherche sur la créatinine dans le sang.* — Rev. med. Suissse Romande, 1917.

THUNBERG T. — Zur Kreatins Centralblatt f. phys. 1912.

THUNBERG T. — *Zur Kreatins.* — Centralblatt f. phys., 1912.

TOWLES C. ET VOEGTLIN C. — *Creatin and Creatinin metabolism in dogs during feeding and inanition with pecial reference to the fonction of the fever.* — — Journ. of biol. chem., X, p. 478-497, 1912.

UNDERWILL. — *The relative concentation ratio of some constituents of the urine. The distribution between plasma and corpuscles and the condition of the blood of urea creatinine morgaria phosphate and urie acide.* — Brit. J. expr. path., Lond., 1923-1924.

UNDERHILL. — J. of Biol. Chem., XXVIII, p. 127 et 141, 1916.

URANO FUMICHIKO. — Ueber die Bindungsweise des Kreatins

URANO FUMICHIKO. — *Ueber die Bindungsweise des Kreatins un Muskel.* — Beitrage zur chemuschen Phys. und Path., IX, p. 104-115, 1907.

URANO F. — *Einuwirkung von Sauerean-hydrden auf Kreatin und Kreatin.* — Beitrage zur chemischen Physiologie und Pathologie, IX, 183-186, 1907.

VAS BERNHARD. — *Beiträge zur Kreatin und Kreatininausscheidung unter pathologischen Verhaltruisen Biochemische Zeitschrift*, 1912.

WAHL. — *Créatine et Créatinine.* — Thèse, Paris, 1918.

WALTER. — *The amount and distribution of creatine and creatinurie in normal human bllod.* — Journ. of biol. chem., XXXIII, p. 169, 1918.
1907.

WEBER S. — *Physiologisches zur Kreatininfrage.* — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Leipz., LVIII, p. 93-112, 1907.

WEINBERG ABRAHAM ALBERT. — *The influence of the nervous system on the excretion of creatinin; experiments of nervous and mental patients.* — Biochemical journ., XV, p. 306-311, février 1921.

WOERNER E. — *Ueber Kreatin und Kreatinin in Mukel.* — Archi fuer Physiologie 1898, p. 266-267.

WOERNER E. — *Beiträge zur Kenntris des Kreatinins.* — Zeits. f. physiol. chem., XXVIII, p. 265-269, 1898.

WOLF. — Journ. of. Biol. Chem., X, p. 473, 1922.

XOLF W. C. — *The estimation of creatinine in the presence of sugar.* — Journ. of biol. chem., XII, p. 73-80, 1912.

ZANONI D. G. — *Contribute clinico allo studio del ricambio della creatinina.* — Clin. med. Ital. Milano, 1903, XLII, p. 171-184.

CHAPITRE V

ASTHME

ABRAMS. — *Inhibition of the asthmatic paroxysm.* — Méd. Fortnightly St-Louis, 1906, XXX, p. 611-613.

——— Gaucher. 4.6.27 ———

ACHARD ET FLANDIN. — *Antosérothérapie par voie sous-cutanée dans deux cas de rhume des foins.* — Bull. Soc. méd. des Hôp., 26 juin 1914, page 1191.

ALEXANDER ET PADDOCK. — *Bronchial asthma response to pilocarpine and adrenalin.* — Méd. Rec. N. Y. 1920, XCVIII, p. 668.

AMEUILLE ET BORDET. — *Asthme in traité Sergent.*

ANDRÉ J. — *Indications des stations hydrominérales dans les affections du pharynx, du larynx et du nasopharynx.* — Maloine, éd. Paris, 1927.

ANDRÉ J. — *L'asthme.* — 1914, Paris, p. 66.

ANDRÉ J. — *De la faculté élective dosimétrique de l'organisme pour les médicaments,* 1909, Paris.

ANDRÉ J. — *Etats prétuberculeux et débuts de Tuberculose.* — 1906, Paris.

ANDRÉ J. — *Asthme et Mont-Dore.* — Nîmes, 1902, 36 p.

ANDRÉ J. — *Asthme et Aura.* — Bulletin Soc. Méd., 1902, III, p. 91-93.

ARONSOLM. — *Das adrenalin zur Coupirung von Asthma an fallen.* — Deutsch. Méd. Wchuschr. Seipz Berl. 1903, XXIX, p. 59.

ASCOLI ET FAGINOLI. — *Effets de la radiothérapie de l'hypophyse dans l'asthme.* — Endocrinology, oct. déc. 1920.

ASLANIAN. — Thèse de Paris, 1883.

AULD. — *Results of the peptonal treatment of asthma; with a note on the treatment, in certain pathologically conditions.* — Bull. méd. J. London, 1920, p. 320, 360.

AULD. — *Further remarks on the treatment of asthma by peptone.* — The Brit. méd. j. London, 20 juill. 1918, p. 49.

BABCOCK. — *A further discussion of the nature and treatment of bronchial asthma.* — Méd. Herald Saint-Joseph, 1917, XXXVI, p. 143.

BABCOCK. — *An inquiry into the cause of bronchial asthma.* — Ass. méd. Philadelphie 1913, XXIX, p. 93-107.

BAGOE. — *The pathogenesis of anaphylactic asthma.* — Acta poediat. Uppsala 1924, III, p. 369-384.

BARLARO. — *Consideraciones sobre la etiologia patogenia y fisiologia patologica del asma.* — Pensiero med. argentina, Buenos-Aires, 1916-17, III, p. 138-146.

BARTH. — *Bronchial asthma.* — Deutch méd. Welmsch. Leipz Berlin 1922, XLVII, p. 503.

BARTOLOTTI. — *Pathogenie et traitement de l'asthme essentiel.* — Ac. méd. Padoue 31 mars 1916. P. M. 22 janv. 1917, p. 56.

BARTOLOTTI. — *Sulla patogenesi et sulla terapia dell' asma nervoso essenziale.* — Folia med. Napoli 1916, p. 457, 505, 559, 586.

BÉAL. — *La période préasthmatique.* — Gaz. Hôp. 4 mai 1911.

BÉAL. — *L'anaphylaxie dans l'asthme.* — Thèse de Paris, 1910.

BELLOTTI. — *Asma infantile epidemica da auto-intossicazione.* — Gaz. d'osp. Milano, XXI, p. 1251-1257, 1900.

BENSAUDE ET HALLION. — *La médication adrenalino-hypophysaire dans l'asthme.* — R. Méd. 8 avril 1918, p. 185-186.

BENSAUDE ET HALLION. — *La médication adrénalino-hypophysaire de la crise d'asthme et les considérations pathogéniques qu'elle suggère.* — Bull. gén. de thérapeutique, Paris, 1920-21, CLXXI, p. 434-438.

BERKART. — *The pathology and treatment of the so-called nervous asthma.* — Polycl. fond 195, XIX, p. 79-87.

BERNARD L. — *Posologie de l'adrénaline.* — R. méd. 1910, p. 140.

BEZANÇON ET BERNARD ETIENNE. — *Troubles vagosympathiques dans l'asthme.* — La Médecine, mai 1927.

BEZANÇON ET CHEVALLEY. — *Asphyxie progressive par symphyse pleurale.* — Soc. de la Tub. 1923, n° 2, p. 185.

BEZANÇON. — *Pathogénie et traitement de l'asthme.* — La Médecine, mai 1927.

BEZANÇON ET JACQUELIN. — *Les parentés morbides de l'asthme.* — La Médecine, mai 1927.

BEZANÇON ET DE JONG. — *Asthme et sclérose pulmonaire.* — R. Méd., déc. 1920.

BEZANÇON ET DE JONG. — *L'éosinophylie locale dans l'asthme.* — Soc. méd. des hôp., 6 mai 1910.

BEZANÇON ET DE JONG. — *L'asthme intriqué.* — Méd. Paris, 1920-21, II, p. 592-596.

BEZANÇON ET DE JONG. — *Equivalents respiratoires de l'asthme.* — Paris, Md., 1922, n° 3.

BEZANÇON ET DE JONG. — *Valeur pratique de l'examen cytologique et chimique des crachats pour le diagnostic de l'asthme et des états athimatiformes.* — Bull. Acad. de Méd., Paris, 1920, LXXXIV, p. 253, 257.

BEZANÇON ET DE JONG. — *Asthme et sclérose pulmonaire : L'Asthme iliaque.* — Pr. Méd., Paris, 1920, XXVIII, p. 885.

Bezançon et De Jong. — *L'éosinophilie locale dans l'asthme.* — Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp., Paris, 1910, XXIX, p. 506-512.

Bezançon et De Jong. — *La trachéo-bronchite spasmodique équivalent de l'asthme.* — Paris Méd., 1922, n° 3.

Bezançon et De Jong. — *De la dyspnée des cardio-rénaux; l'asthme cardiaque.* — Pr. Méd., 1921, n° 38, p. 373.

Bezançon et De Jong. — *L'éosinpohilie du crachat des asthmatiques; sa valeur diagnostique, sa signification pathogénique.* — Pr. Méd. Paris, 1910, XVIII, p. 785.

Bezançon et De Jong. — *Asthme bronchique. Asthme intriqué.* — Pr. Méd., 8 août 1920.

Billard et Mallet. — *Sérothérapie contre le rhume des foins et l'asthme.* — Gaz. Hôp. Paris, 1909, XXXII, p. 651-654.

Bigot. — *La conception et le traitement actuel de l'asthme.* — Ann. Méd. Angers 1923, XXVII, p. 188-200.

Billard. — *L'anaphylaxie dans la fièvre des foins, l'urtisaire et l'asthme.* — G. des Hôp., 2 juin 1910.

Bienfait A. — *L'asthme essentiel.* — Gaz. méd. belge, Brux., 1900, XIII, p. 7-8.

Billard. — *Le rhume des foins; sa théorie pathogénique.* — Journ. méd. fr. déc. 1920, p. 500.

Blum. — *De l'asthme digestif.* — XVe Congrès franç. de Méd., 3 octobre.

Bonnamour et Duquaire. — *Traitement de l'asthme et de l'emphysème tuberculeux par la vaccinthérapie spécifique.* — Soc. Méd. Hôp., Lyon, 21 février 1922.

Boucaud (de). — *Contribution à l'étude de l'asthme réflexe.* — Gaz. Hebd. des Soc. méd. de Bordeaux, 1912, XXXIII, p. 64-66.

Bouche et Hustin. — *Le choc vasotrophique.* — Mém. de l'Ac. Roy. de Belgique, 1919.

BOUVEYRON. — *Action déchaînante et action désensibilisante de la tuberculose dans plusieurs cas d'asthme.* — C. R. Soc. Biol., 7 janvier 1922, p. 19.

BRABANT. — *Une nouvelle méthode de protéinothérapie de l'asthme.* — Ann. méd. belg. Bruxelles, LXXVI, p. 529.

BRELET. — *Le traitement de l'asthme.* — Gaz. Hôp. Paris, 1921, XCIV, p. 603.

BRENTON. — *Anaphylaxie professionnelle aux graines de ricin et crises d'asthme.* — The amer. j. méd. sc. Philadelphie, fév. 1923.

BRISSAUD. — *L'asthme. Traité de médecine Bouchard-Brissaud.*

BROUGHTON. — *Bronchial asthma in children.* — St-Michael's Hosp. Méd. Bull. Toronto 1923-24, p. 36-79.

BROWN. — *Spasmodic asthma.* — Clin. J. Londr., 1920, XLIX, p. 97-99.

BROWN. — *The problems of asthma.* — Brit. M. D. Lond., 1922, p. 758-760.

BRUGELMANN. — *Zur Aetiologie und Thérapie des Asthma.* — Allg. méd. Centr. Ztg. Berlin 1892, p. 2065-2069.

BRUGELMANN. — *Aetiologie und Symptomatologie des Asthmas* Wien méd. Wchsrsch., 1901, LI, p. 2014-2117.

BUFALMI. .. *La medicazione adrenoipofisaria nella cura dell'asma.* — Rev. clin. Méd. 1918, p. 771.

CAMPBELL ET PEARSON. — *The mechanism and treatment of the attack in pasmodie asthma.* — Lancet fond. 1905, II, p. 1642.

CASSOLA. — *Asma in gravidanza.* — Gazz. intern. méd. Chir. Napoli, 1925, XXX, p. 249-252.

CHANDLER. — *Skin tests asthma and idiosyncrasy.* — Lancet Lond. 125, p. 1177-79.

CHAUFFARD. — *L'asthme.* — Progrès méd., Paris 1923, XXXVI p. 330-332.

CHEINISSE. — *La tuberculinothérapie dans l'asthme bronchique.* — P. M. 12 janvier 1924.

CHELMONSKI. — *Contribution à la pathogénie de l'asthme bronchique.* — Deut. Arch. f. Klin. méd. 1912, CV; p. 5-6; S. M.; 4 septembre 1912, p. 426.

CHIERCH. — *L'asma riflesso.* — Progresso med. Torino, 1906, V; p. 87-89.

CLAUDE F. — *Les récentes acquisitions du problème de l'asthme.* — Rev. méd. de l'Est, Nancy, 1923, LI, p. 357-366.

COMBY. — *Notes sur l'asthme infantile, étiologie, et traitement.* — Arch. de méd. des enfants, Paris, 1925, XXVIII, p. 729-748.

COOCKE. — *Asthma and Anaphylaxis.* — Bid. Méd. J. Lond., 1921, p. 772-776.

CORD MC. — *The rational of the use of adrenalin in the treatment of asthma.* — Méd. Rec. N. Y., 1913, LXXXIII p. 431-33.

CORDIER. — *Anaphylaxie alimentaire et crise d'asthme.* — Arch. des mal. de l'app. dig. et de la nutrition, 1919, p. 287-301.

COURTADE. — *Pathogénie et traitement de l'attaque d'asthme.* — Bull. off. Soc. franç d'électrothér., Paris, 1906, XIV, p. 81-84.

CREYSE, PIECHAUD, DARAIGNEZ. — *Crises d'asthme provoquées. Rôle de l'hérédité et du terrain.* — J. Méd. de Bordeaux, 25 juin 1922.

CRUSCHMANN. — *L'asthme anaphylactique des teinturiers en peaux.* — Munchener Méd. Hochenschrift, LXVIII, 18 février 1921.

DANIÉLOPOLU D. — *Sur la pathogénie de l'asthme et sur son traitement médical et chirurgical.* — Bull. ac. Méd. Paris 1925, XCIII, p. 505-514.

DANZY. — *Traitement antianaphylactique de l'Asthme.* — P. M. 18 juill. 1918, p. 367.

DAYDÉ. — *Contribution à l'étude des dypsnées par lésion du nerf pneumogastrique et particulièrement l'asthme traumatique.* — Lyon, 1919, 66 p.

DELATTRE. — *Asthme du nourrisson.* — Journ. Sc. méd. Lille,

DELATTRE. — *L'asthme traumatique.* — Thèse de Lyon, 1919. 14 janv. 1923.

DOUGLASS. — *The treatment of hay fever by suprarénal grand.* — N. Y., M. J., 1900, LXXI, p. 725-728.

DROUET. — *Vers une conception uniciste de la physiopathologie de l'asthme.* — J. de méd. de Paris, 1922, XLI, p. 470.

DROUET. — *Quelques considérations sur le mécanisme des crises hémoclasiques et leur traitement préventif.* — J. de méd. de Paris, 10 août 1921.

DRUMMONT. — *Asthma and adrenal inadequacy.* — Brit. M. J. Mass. Chicago 1923, LXXX, p. 1039-1042.

EPCHTEIN (Mlle). — *Asthme tuberculeux essentiel.* — Thèse de Lyon, 1910.

EWBANK W.W. — *Asthma; its cause and treatment.* — Med. J. Australia Sydney 1916, II, p. 53-55.

FARMACHIDIS. — *Il reflesso abdomino-cardiaco di Sivierato nella diagnosi differenziale fra asma bronchiales asma cardiaco.* — Gazz. d. osp. Milano, 1924, XLV, p. 988-90.

FAULKNER. — *Asthma.* — Phila M. J. 1900. V. p. 1250-1252.

FERRAND. — *De l'hypertonie du pneumogastrique dans l'asthme.* — Th. 1921, Paris.

FORGE LA. — *Bronchial Asthma, bronchiale-Verhandl d. Ver. f. Méd. zu Berlin,* 1900, XIX, p. 490-500.

FRAENTREL. — *Zur Pathologie des Bronchialasthma.* — Deutschemed. Wchnschr. Leipz. u. Berlin, 1900, XXVI, p. 269-272.

FRAENTREL. — *Démonstration mikroskopischer Lungenschmilie todtlich verhaufenen Falles von asthma bronchiale.* Verhandl d. Ver f. Méd. Zù Berlin 1906, XIX, p. 272-274.

FRUGONI ET ANCONA. — *Uteriori studi sull'asma bronchiale.* — Clin. Roma 1925, XXXII, p. 161-190.

GALDI. — *Contributo clinico alla patogenesi vasomotoria dell asma bronchiale.* — Gaz. osp. Milano 1905, XXVI, p. 292-95.

GARRAHAN. — *Sobre la pretendida relation entre asthma y tuberculosis.* — Sem. méd. Buenos-Aires 1922, XXVIX.

GILBERT H. — *The actiology and Pathogeny of asthma.* — Med. Press. Lond. 1920, CX, p. 109.

GILBERT H. — *L'hépatalgie des asthmatiques.* — Press. Méd. Paris 1906, XIV, 81.

GOLUBOFF. — *Das Bronchial asthma ùnd seine Behandlung.* — Centralbl. f. d. ges. Thér. Wien. 1900, XVIII, p. 25-27.

GOTTLIEB M. J. — *Etiology and treatment of bronchial asthma.* — N. Y., M. J. 1917, CVI, p. 313-315.

GUNDRUM. — *Neurotic asthma Calif. State.* — J. M. San Francisco 1921, XIX, p. 258.

GUTTMANN. — *Les deux voies de traitement de l'asthme.* — Pr. Méd. 24 janv. 1923.

WAJOS K. — *Beitrage zùr Pathogenese der Asthma bronchiale I die Urobiligenurie ùnd die hamoklische.* — Zischr f. d. ges. esper. Med. Berlin 1925, XLV, p. 503-508.

HAILLON. — Dans la thèse de A. Delille, 1908.

HAILLON ET BENSAUDE. — *L'action de l'adrénaline et de l'extrait hypophysaire dans l'asthme.* — Sté de thérapeut., 9 juin 1920.

HALLION. — *La médication adrénalino-hypophysaire dans l'asthme et son interprétation physiologique.* — Rev. prat. de biol. appliquée, n° 8, sept.-octobre 1920.

HAYEM. — *Sur un cas de faux asthme d'origine gastrique.* — Bull. acad. de méd. Paris 1903, p. 471-76.

HARPEDANNE DE BELLEVILLE. — Thèse de Bordeaux, 1919.

HECKEL. — *L'asthme, les asthmatiques et leur traitement.* — Journ. méd. fr. déc. 1920, p. 502.

HECKEL. — *Le médecin praticien devant l'asthmatique.* — Paris, 1921.

HECKEL. — *Quelques considérations sur l'asthme, les asthmatiques et leur traitement.* — J. Méd. Fr. Paris, 1920, IX, IX, p. 502-507.

HERRICK W. W. — *The eosinophilia of bronchial asthma, with report od a case shoving extreme blood changes.* — J. am. M. ass. Chicago 1911, LVII, p. 1836.

HINAULT. — *Essai de désensibilisation chez un asthmatique par la méthode le Calvé.* — Soc. de méd. mil. franç.; Bull. mens. Paris 1923, XVII, p. 315.

HOXIE ET MORRISS. — *Adrénaline dans l'asthme. Un cas d'adrénalisme chronique.* — Endocrinologie, Janv. 1920., vol. IV, p. 47.

HUCHARD. — Revue grén. de chir. et de thér., 1916.

HURST. — *The treatment of asthma at Mont-Dore with a note on the four other spas of Auvergne.* — Guy's Hosp. Rep. Lond. 1925, LXXV, p. 58-65.

HUTINEL. — *Intolérance pour le lait et anaphilaxie chez le nourrisson.* — La Clinique, 10 avril 1908.

JACK. — *Asthma of blood origin and not nerve or reflex.* — N. Y. 1902, II, p. 145-150.

— *Asthma and its relation to environments from a blood estiological standpoint.* — N. Y. State, J. M. 1904, p. 432.

JACQUES. — *Les adénopathies pulmonaires.* — Thèse Lyon, 1905.

JONG (J. de). — *Deux observations d'asthme endocrinien.* — La Médecine, mai 1927.

JONG (J. DE) ET ROMIEU. — *Cristaux de Charcot, Leyden et éosinophiles.* — Soc. méd. Hôp. Paris, 12 janv. 1923, p. 55.

JUMON. — *Les réflexes tendineux dans les états asthmatiques.*

JUMON. — *Asthme et dypsnée paroxystiques chez l'enfant.* — J. le méd. de Paris, 1921, XL, p. 64-66.

KALM I. S. — *The asthma problem as it affects thé South.* — South M. J. Birmingham 1926, XIX, p. 187-196.

KNAPP. — *A new conception of asthma supported by over four hundred cases success fully treated.* — N. Y., M. J. 1920, CXI, 55-59.

KUSS. — *Une nouvelle théorie de l'asthme.* — Thèse de Paris, 1896-97.

LAMBOTTE. — *Un cas d'asthme guéri par la résection de l'épiploon.* — Pr. Méd. belge, Bruxelles 1900, LII, p. 461-463.

LANDOUZY. — *Tuberculose à forme asthmatique.* — J. de méd. et de chir. pratiq., 1904, p. 647-649.

LAUBRY ET MUSSIO FOURNIER. — *Asthme et tachycardie paroxystique.* — Bull. et mémor. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 1925, XLIX, 404-409.

LE BOEUF. — *Discussion sur un cas d'asthme guéri par résection de l'épiploon.* — P. Méd. Belge, Bruxelles, 1900, LII, p. 372.

LECHANGER. — *Modern Ideas on the Etiology of bronchial asthma.* — Texas state J.M. San Francisco 1921, XIX, p. 30-35.

LEEUVEN VAN. — *Bronchial asthma in relation to climate.* — Proc. Roy. Soc. ed. Lond. 1923-24, XVII, See-Therap, p. 19-26.

LEMIÈRE, KINDLEY, LÉVESQUE. — *Equivalent respiratoire de l'asthme.* — 14 juillet 1923.

LÉPINE. — *Asthme du premier sommeil.* — Bull. soc. méd. hôp. Lyon 1903, II, p. 233.

LEREBOULLET ET PETIT. — *Les maladies des voies respiratoires en* 1922. — Paris médical 1922, 21 janv., p. 52.

LERMOYEZ. — *Equivalent respiratoire de l'asthme.* — In these Paris 1922.

LEPORE. — *L'asma e un nuovo metodo da cura.* — Pensicio med. Milano 1924, XXX, p. 169-77.

LE SAGE. — *Asthme et épines viscérales.* — Union méd. du Canada, Montréal 1925, LIV, p. 698.
p. 84-94.

LESNÉ. — *L'asthme d'origine anaphylactique Bill.* — Soc. de

LESNÉE ET MARQUEZY. — *Asthme infantile, étiologie et traitement.* — J. de méd. et chir. prat., Paris 1926, XCVII, pédiatrie de Paris 1925, XXIII, p. 187-192.

LEVEN. — *Asthme digestif.* — Trib. méd. 8 févr. 1908.

LÉVI. — *Anaphylaxie dans la pathogénie des maladie diathésiques, de l'asthme en particulier.* — Congrès de méd. de Paris 1912.

LEVI. — *Pathogénie de l'asthme thyroïdien et ovarien.* — Arch. gén. de méd. 1912.

LEVI ET H. DE ROTHSCHILD. — *Asthme endocritique.* — Rev. de Médecine 1914.

LÉVI. — *Asthme anaphylaxie et antianaphylaxie.* — J. Méd. Franç. Paris 1920, IX, p. 487-493.

LEVI. — *Pathogénie de l'asthme thyroïdien et ovarien.* — Arch. gén. de Méd.

LIAN. — *L'asthme, syndrôme d'hypertonie du pneumogastrique, dont le traitement de choix est la belladone.* — Pr. Méd, 17 déc. 1921.

LIAN ET JEANSELME. — *L'action laryngée des bronchitiques.* — S. méd. des Hôpit. 9 juillet 1915.

LIAN ET PINART. — *Ictus laryngé.* — Gaz. des Hôp., 21 avril 1921.

LOEPER ET CODET. — *L'asthme traumatisme.* — Progr. médical Paris 1917, XXXII, p. 287.

LYON. — *Traitement moderne de l'asthme.* — Bull. Méd. Paris 1921, XXXV, p. 739-743.

MAGNIEL. — *Crise d'asthme et arythmie complète paroxystiques.* — Bull. et mémfl Soc. méd. Hôp. Paris, 1925, XLIX, p. 1559-1561.

MANOILOW. — *L'asthme bronchique en tant que phénomène d'anaphylaxie.* — Vratch gaz. 15 août 1912; S. M. 25 sept. 1912, p. 467.

MARANON. — *La Edad Critica.* Ruiz Hermanos, Madrid, 1919.

MASSALONGO. — *La pathologia dell asma e la medicazione surreno-ipofisaria.* — Rev. clin. Méd. 1918, p. 468.

MATTHEWS. — *The use of adrenalin in acute asthma.* — Brit M. J. Lond. 1910, I, p. 441.

MEDEVIELLE (DE). — *L'asthme des bronchitiques; son traitement inhalatorial.* — J. de méd. de Paris, 1925, XLIV, p. 51-54. Also trans Semano méd. Buenos-Aires 1925, XXXII, p. 1179-1181.

MEESSEN. — *De l'asthme bronchique.* — J. M. de Brux. 1909, XIV, p. 33-38.

MEIREILLES. — *Da cholereto de calcio na asthma.* — Méd. Rio de Janeiro 1924, XXX, p. 121-123.

MELLAND. — *The treatment of spasmodic asthma by the hypodermic injection of adrenalin.* — Lancet London, 1910, I, p. 1407, 1411.

MEVIELLES. — *Diagnostic étiologico da asthma.* — Tichina méd., Rio de Janeiro 1925, XXII, p. 191-196.

MEYER G. P. — *Asthma.* — Méd. Clin. N. am. Phila 1924, VIII, p. 1015-1025.

MONCORGE. — *De l'exagération des réflexes rotuliens chez les asthmatiques.* — Lyon méd. 1902, XCVIII, p. 46-48.

MONCORGE. — *L'asthme. Etiologie. Pathogénie. Traitement.* — 1924, Vigot frères.

MORENAS. — *Pathogénie de l'asthme bronchique.* — Revue critique. Lyon méd. 1924, XXXIII, p. 485-521, 549.

MOSNIER. — *Dypsnée paroxystique dans la tuberculose.* — Thèse de Montpellier 1906.

MIGOUL-FOUSSAL. — *Considération sur la Pathogénie de la crise d'asthme et son traitement par la belladone totale.* — Gaz. des Hôp., Paris 1925, XCVIII, p. 550.

NOAH. — *Zur Pathogenese und Therapie des Asthmabronchiale (Neuere Forschungsergebnisse und Forschumgs uchtungen).* — Med. Klin. Berlin 1925, XXI, p. 783-823.

NOBECOURT. — *Etiologie et traitement de l'asthme des enfants.* — Masson, 1918.

NOURIGAT. — *De l'asthme. Notions récentes sur sa nature et sur son traitement.* — Paris, 1922, 20 p.

PAGNIEZ. — *Conceptions actuelles sur la nature anaphylactique et le traitement de l'asthme.* — P. M., Paris 1920, XXVIII, p. 618-630.

PAGNIEZ. — *De l'efficacité du gardénal dans certains cas d'asthme.* — Bull. et mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1924, 3 s. XLVIII, p. 1623-1627.

PAGNIEZ. — *Nouvelles recherches sur l'asthme d'origine anaphylactique.* — P. M. 21 juill. 1923, p. 643-646.

PASTEUR VALLERY-RADOT. — *Diagnostic biologique et traitement des asthmes anaphylactiques.* — Rev. Prat. de méd., Paris 1923, II, p. 79-84.

PASTEUR VALLERY-RADOT ET MAGUENAU. — *Succession de crises d'urticaires, d'asthme et de grande anaphylaxie chez un jeune homme sensibilisé à l'albumine.* — Soc. Méd. des Hôpitaux, 1921.

PERCEPIED. — *La congestion pulmonaire unilatérale dans les attaques d'asthme.* — Bull. méd. Paris, 1910, XXIV, p. 588-590.

PERCEPIED. — *Du rôle de l'intoxication dans la causalité de l'asthme.* — J. de méd. et chir. prat., Paris, 1909, LXXX, p. 374-384.

PERCEPIED. — *Asthme et toxhémies.* — Rev. médicale du Mont-Dore, 1900, I, p. 33-38.

PERCEPIED. — *Les variations de l'anaphylaxie dans l'asthme.* — Bull. méd. Paris, 1912, XXVI, p. 577.

PESKIN. — *Asthme et hypersensibilité à l'ipéca.* — J. of. American Ass. Chicago, LXXV, oct. 1920.

PHILIPPART. — *Etiologie anaphylactique de l'asthme.* — Arch. méd. Belges, Brux., 1911, XXXVII, p. 73-95.

PETZETAKIS. — *Efficacité des injections intraveineuses de $CaCl^2$ dans la crise asthmatique.* — Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1923, XLVIII, p. 502.

PIERY. — *L'asthme tuberculeux.* — Lyon méd., 1906.

PINESS. — *Modern aspect of the etiology and treatment of bronchial asthma.* — Northwest Med. Leattle 1923, XXII, I-3°.

POTTENGER F.M. — *Asthma considered in its retionship to the vegetative nervous system.* — T. 2 Am. Climat. Philadelphie 1917, XXXIII, p. 129-141.

PUJADE. — Thèse de Paris, 1839.

RAMIREZ ET SAINT-GEORGE. — *A contribution to the Etiology of asthma.* — Med. J. et Rev. N. Y. 1924, CXIX, p. 71.

RAMPINI. — *Nuevo concepto del asma.* — Rev. méd. Uruguay, Montevideo 1919, XXII, p. 389-406.

RAULOT ET SAPONITE. — *Indication de la radiothérapie dans l'asthme.* — Méd. Paris 1925, LXXXIV, p. 1902-1906.

REBOUL. — *De l'asthme prétuberculeux.* — Thèse Montpellier, 1904.

REHBEIN. — *Zur Indikation der Sympathikus operation bei asthma bronchiale.* — Minnhem mad Wchns. 1925, LXXII, p. 1885.

REMU ET JACQUELIN. — *Sur l'asthme hydatique.* — Ac. de Méd., 25 octobre 1921.

RICH. — *Bronchial asthma as an occupational disease.* — T. Am. Climat et Clin. Ass. Framingham Mass. 1924, XL, 331-338.

RIEUL. — *Makrokopische asthma spiralen.* — Münch med. Woch, 1906, nos 46 et 47, p. 2240 et 1302.

ROCHET. — *Asthme appendiculaire.* — Thèse de Paris, 1911.

ROGER. — *Traitement de l'asthme.* — Rev. gén. de clin. et de Thér., Paris, XXIX, 1915, p. 825.

ROGERS. — *Traitement de l'asthme par les auto-vaccins streptoccociques* — The British med., 19 juillet 1921.

RONGEL. — *Rapport entre la tuberculose et l'asthme dans l'enfance.* — Arch. méd. des enfants, XVI, 1913, p. 95.

ROSS. — *Asthma.* — Brit. M. J., Lond., 1922, I. p. 12.

ROTHSCHILD (H. de). — *L'asthme essentiel dans ses rapports avec les glandes endocrines.* — Académie de Méd., 12 juillet 1910.

ROUSSEAU. — *Traitement de l'asthme par les protéines.* — Th.se de Paris, 1919-1920.

SCHLACK. — *Prophylaxie et traitement de l'asthme essentiel et de l'asthme des foins par le Ca Cl 2 à hautes doses.* — Muenechener med Wochens, Munich, 30 mars 1923.

SCHLEMMER PÈRE. — *Des théories pathogéniques de l'asthme.* — Union méd., 1887.

SCHOFFIELD. — *Anaphylaxie digestive.* — Monatschr. f. Kinder, 1906.

SHEPPEGREL. — *The cause, treatment and prevention of bray-fever.* — Méd. research, 15 juillet 1916.

SCHEPPEGREL. — *L'asthme réflexe nasal.* — J. of. amér. méd. ass, 27 août 1919.

SCHULTZ. — *Asthme bronchique et ponction lombaire.* — Die Thérapie der Segenwart, LXIII, 3 mars 1922.

SCOTT ET MORTON. — *Trotein adiosyncrasy and asthma Lancet.* London, 1923, p. 1196.

SEDILLOT. — *Essai pathogénique sur la crise d'asthme.* — Monde méd., Paris, 1923, XXXIII, p. 121-127.

SEDILLOT. — *L'asthme uricémie respiratoire spasmodique d'origine hépatique; symptômes, pathogénie, traitement.* Paris, 1923, Arnette, p. 925.

SEE (G.). — *La nature de l'asthme.* — Fr. Méd. 1885.

SEGARD. — *Les quatre points cardinaux de l'asthme et de sa thérapeutique. Redites et idées nouvelles.* — Hôpit, Paris, 1926, XIV, p. 223-227.

SEGARD. — *Asthme et asthmatiques.* — Bulletin médic. février 1922.

SEGARD. — *Les médications nouvelles de l'asthme.* — J. méd. fr., 1920, p. 519-26.

SEGARD. — *Pathogénie de l'asthme. Essai critique des différentes conceptions et de leur évolution. Quelques théories récentes.* — Rev. de M., 1921, n.os 9-10.

SERGENT. — *Le mécanisme de la crise d'asthme.* — J. de méd. et de chir. prat., 25 octobre 1922. p. 735-45.

SERGENT. — *Traitement de l'asthme.* — Hôp, Paris, 1924, p. 12, 127.

SEVERAC H. — *Note sur quelques cas d'asthme symptômatiques consécutifs à des troubles réflexes d'origine rhino-pharingée.* — Arch. méd., Angers, XXI, 1921, p. 55-59.

SIMONI (DE): — *L'adrénaline nell'asma riflesso nasale.* — Specialista mod., Milano, 1903-1904, I, p. 4-6.

SOLIS-COHEN. — *The use of adrenal substance in the treatment of asthma.* — J. am. ass, Chicago, 1900, XXXIV, p. 1164-1166.

SORME. — *Recherches sur le diamètre relatif des bronchioles lorsque varie l'expansion des poumons, à propos de la pathogénie de l'asthme.* — Acta medica scandinavia, Stockolm, septembre 1923.

SPANGLER. — *Non specifie desensitization therapy in allergie asthma; the eosinophilie index as a guide to intra muscular injection of protein with case report.* — Arch. int. méd., Chicago, 1925, XXXVI, p. 779.

STANGARELLO. — *L'asma bronchialle nei moderni concetti.* — Roma, S. Pozzi, 1924, 100 p.

STORM, VAN LEUWEN W. — *Etiologie et Thérapie de l'asthme et des maladies connexes.* — J. de phys. et de path. gén. — Paris XXIV, 1925, p. 57-69.

STRASSMANN. — *Asthma phrenicum.* — Ztchr. f. d. ges. Neur. u. Psych. B., 1916, XXXIII, p. 314-18.

STRICKY T.-H. — *The treatment of asthma methyl blue in vesical irritation.* — Med. Times N. Y., 1900, XXVIII, p. 260-64.

STRONNIGER ET BUMAN. — *Quelques considérations sur l'asthme génital.* — J. de méd. et de chir., Paris, XVII, 1924, p. 472-74.

TARDIEU. — *L'asthme et le Mont-Dore.* — Arch. gén. d'hydrologie, Paris, 1906, XVII, p. 237-46.

THIROLOIX. — *Crise d'asthme, traitement par l'adrénaline.* — Bull. gén. thérap., Paris, 1916-1917, CLXIX, p. 97.

TOUART. — *Antogenous vaccines in diagnosis with special reference to asthma; preliminary report.* — Arch. Int. méd., Chicago, 1924, XXXIV, p. 85-92.

ULLMANN. — *The relation between surgical infections of the gastro-intestinal tract and asthma.* — South M. J. Nashville, 1915, VIII, p. 222-25.

VALKER. — *Etudes sur la sensibilisation des asthmatiques aux différentes protéines de la peau du cheval, etc.* — J. méd., janvier 1917, p. 497.

VALKER. — *Etudes sur la sensibilisation des asthmatiques aux protéines bactériennes.* — J. of. méd., XXXV, janvier 1917, p. 487.

VALKER. — *The treatment of bronchial asthma with vaccines.* — Arch int. méd., Chicago, 1919, XXXIII. p. 220-24.

VALKER. — *Treatment of bronchial asthma with protéine.* — Arch of int. méd. 1918, p. 466.

VALKER. — *Studies on the cause and the treatment of bronchial asthma.* — J. Of. med. ass., LXIX, 1917, 4 août, p. 363.

VALKER. — *Etudes sur le rôle des staphyloccoques dans l'asth-* — J. Of. méd. res., XXXI, mai 1917, p. 295.

VALKER. — *Etudes sur la sensibilité des asthmatiques aux diverses protéines du blé, etc.* — J. of. méd. res., XXXV, janvier 1917, p. 509.

VIRES J. — *Diagnostic de l'asthme vrai et des asthmes symptômatiques.* — Gaz. des Hôp., Paris, 1900, XXII, p. 763-71.

VITON J. — *El asma nuevos orientaciones sobre su étiologia y patogenia (investigaciones per sinales).* — Semana méd., B.-Aires, 1913, XX, p. 2718.

VOINOF. — *L'asthme bronchique et le rôle du calcium dans son traitement.* — Vratchebnoïe Délo, 15 sept. 1924.

WALKER. — *A clinical study of four hundred patients with bronchial asthma.* — Canad. M. Ass. J. Toronto, 1919, IX, p. 97-107.

WALKER T.-C. — *Studies on the cause and the treatment of bronchial asthma.* — J. Am. M. ass., Chicoga, 1917, LIXX p. 363-367.

WEBER E. — *Neue Untersuchungen uber experimentelles asthma und die Innervationen der Bronchialmuskelhn.* — Arch. f. Phys., Seipz, 1914, p, 63, 154.

WEIL. — *Métabolisme calcique et asthme.* — La Médecine, mai 1927.

WICART. — *Une conception nouvelle de l'asthme et du rhume des foins.* — Clin. méd., Montréal, 1913-1914, IV, p. 512-22.

WIDAL, ABRAMI ET DE GENNES. — *Colloïdoclasie et glandes endocrines. Asthmes et troubles Thyro-ovariens.* — Presse médicale, 6 mai 1922.

WIDAL, LERMOYEZ, ABRAMI, BRISSAUD ET JOLTRAIN. — *Les prénomènes d'ordre anaphylactique dans l'asthme.* — P. M., 11 juillet 1913.

WIDAL, ABRAMI, LERMOYEZ. — *Les phénomènes d'ordre anaphylactique dans l'asthme. La crise hémoclasique initiale.* — Presse méd., 1914, p. 525.

WIDAL, ABRAMI, JOLTRAIN. — *Anaphylaxie à l'ipéca. Un cas d'eczéma par contact avec l'hémétine. Un cas d'asthme par inhalation de poudre d'ipéca.* — Presse médicale. 1922, p. 341.

WIDAL ET ABRAMI. — *Asthme et hypertyroïdisme, traitement par la radiothérapie.* — Presse méd., Paris, 1924, XXXII, p. 473.

WIDAL, ABRAMI, JANCOVESCO. — *L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l 'étude de l'insuffisance hépatique.* — Presse méd., 1920, p. 893.

WIDAL ET LERMOYEZ. — *Les phénomènes d'ordre anaphylactique dans l'athme, la crise hémoclasique.* — Presse méd., Paris, 1920, XXIII, p. 2025-2027.

YAJIMA. — *On the nasal asthma.* — Sci. kwai M. J. Tokio, 1911, XXX, n° 9.

ZECHIRO. — *El disneurotonismo vegetative en el asmatico.* — An Far d. méd. Montevideo, 1925, X, p. 578.

ZUEBLIN. — *Treatment of asthma by pituitin and adrenalino injections.* — Méd. Rev. N. Y., 1917, XII, p. 364-67.

ZUGOMITH ET KAHN. — *A study of the metabolisme of asthma.* — Arch. Int. Med. Chicago, 1918, XXI, p. 510-18.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Avant-Propos	XI
Introduction	1
PREMIÈRE PARTIE	
HOLOSYMPATHIQUE ET SYSTEMES ASSOCIES ANATOMIE PHYSIOLOGIQUE	
Considérations préliminaires	7
CHAPITRE PREMIER	
ANATOMIE PHYSIOLOGIQUE DES ELEMENTS DU SYSTEME	
§ I. Genèse et conception générale	10
§ II. Anatomie physiologique des éléments	12
A) *Voies motrices*	13
B) *Voies sensitives*	17
CHAPITRE II	
ANATOMIE PHYSIOLOGIQUE DES CENTRES DU SYSTEME ORGANO-VEGETATIF	
§ I. Centres nerveux végétatifs	21
A) *Moëlle et tronc axial*	21
B) *Centres supérieurs*	22
C) *Systèmes ganglionnaires*	23
§ II. *Centres glandulaires*	26
CHAPITRE III	
SYSTEMES AXIAUX ET SYSTEMES LOCAUX	
§ I. Systèmes axiaux	32
A) *Portion crânienne*	32

Pages

B) *Portion thoraco-lombaire, ou sympathie vraie, ou Orthosympathique* 36
C) *Portion pelvienne* 38
§ II. Systèmes locaux 38

CHAPITRE IV

VUE D'ENSEMBLE
DU SYSTEME NEURO-GLANDULAIRE
DE LA VIE ORGANO-VEGETATIVE

A) *Réflexe* 42
B) *Orthosympathique* 43
C) *Parasympathique* 44
D) *Parallèle entre les deux groupes* 45
E) *Système nerveux, sécrétion et excrétion* .. 48

CHAPITRE V

PATHOLOGIE DES SYSTEMES

§ I. Syndromes d'atténites 56
A) *Hypervagotonie* 57
B) *Hypersympathicotonie* 59
C) *Hyperneurotonie* 59
D) *Hyponeurotonie* 60
E) *Causes de ces syndromes* 61
F) *Relations pathologiques* 62
§ II. Syndromes cliniques participants de l'holosympathique 65

CHAPITRE VI

ROLE DES DEUX SYSTEMES NERVEUX
DANS LA PATHOLOGIE
SIGNES ET METHODES D'EXAMEN

A) *Exploration physique* 71
B) *Exploration pharmacodynamique* 72
C) *Exploration chimique* 73

CHAPITRE VII

REFLEXIONS 75

Pages

DEUXIÈME PARTIE

TONUS MUSCULAIRE

CHAPITRE PREMIER

CONSIDERATION GENERALE 91

CHAPITRE II

CARACTERE INDIVIDUEL DU FONCTIONNEMENT TONIQUE DU MUSCLE 94

CHAPITRE III

MECANISME D'INNERVATION DU TONUS MUSCULAIRE ET CONCEPTION PHYSIOLOGIQUE ACTUELLE 97

MECANISME D'INNERVATION DU TONUS MUSCULAIRE ET CONCEPTION PHYSIOLOGIQUE ACTUELLE

CHAPITRE IV

PHENOMENES CHIMIQUES DU TONUS

A) *Action des substances chimiques sur les muscles* 107

B) *Phénomènes chimiques de métabolisme*.. 107

TROISIÈME PARTIE

CORPS CREATINIQUES

CHAPITRE PREMIER

CONSTITUTION CHIMIQUE 111

CHAPITRE II

METABOLISME DES CORPS CREATINIQUES A L'ETAT NORMAL

A) *Créatinurie et Créatininurie* 115

B) *Créatinémie et Créatininémie* 117

Pages

CHAPITRE III

METABOLISME DES CORPS CREATINIQUES A L'ETAT PATHOLOGIQUE

A) *Créatinurie et Créatininurie* 119
B) *Créatinémie et Créatininémie* 126
C) *Rôle du foie et des reins dans le métabolisme des corps créatiniques* 129

CHAPITRE IV

ORIGINE DES CORPS CREATINIQUES DANS L'ORGANISME; LEUR METABOLISME ET LEUR RAPPORT AVEC LE TISSU MUSCULAIRE

§ I. Origine 131
§ II. Métabolisme et rapports avec le tissu musculaire 134
A) *Travail musculaire et fatigue* 136
B) *Tonus musculaire et corps créatiniques* .. 140

QUATRIÈME PARTIE

TECHNIQUE DES METHODES EMPLOYEES POUR LE DOSAGE DES CORPS CREATINIQUES ET POUR LA RECHERCHE DES TONUS HOLOSYMPATHIQUES ; NOS PREMIERES RECHERCHES ET NOS PREMIERS RESULTATS

CHAPITRE PREMIER

METHODES EMPLOYEES POUR LE DOSAGE DES CORPS CREATINIQUES

§ I. Créatinine 147
A) *Dans le sang* 147
B) *Dans l'urine* 150

Pages

§ II. Créatine 151

A) *Dans le sang* 151

B) *Dans l'urine* 152

§ III. Pratiques spéciales a suivre et causes d'erreurs a éviter 152

CHAPITRE II

DES RECHERCHES VEGETATIVES EN GENERAL ; NOTIONS PRELIMINAIRES

§ I. Méthodes les plus généralement employées 158

1° Preuves d'explorations physiologiques.... 158

A) *Réflexes viscéraux provoqués mécaniquement* 158

B) *Modifications vaso-motrices provoquées mécaniquement* 162

2° Méthode d'exploration pharmacò-dynamique et chimique 164

CHAPITRE III

TECHNIQUE DES METHODES EMPLOYEES DANS NOS RECHERCHES SUR L'HOLOSYMPATHIQUE

§ I. Epreuve physique 166

Epreuve I : R. O. C..... 166

Epreuve II : de Ruggieri 168

Epreuve III : L'hortostatisme 168

§ II. Epreuve pharmacodynamique et clinique 168

Epreuve IV : Atropine 168

Epreuve V : Adrénaline 169

Epreuve VI : Glycosurie 170

Pages

CHAPITRE IV

RESULTATS OBTENUS; ESSAI D'EXPLICATION SUJETS TEMOINS

TABLEAU I : Créatine et Créatinine; sujets témoins normaux 173

TABLEAU I *bis* : Tonus holosympathiques; sujets témoins 173

A) *Hypertonus* 175

TABLEAU II : Hypertonus créatine et créatinine.. 176

TABLEAU II *bis* : Tonus holosympathiques chez les malades du tableau II..... 178

B) *Hypotonus* 180

TABLEAU III : Hypotonus; créatine et créatinine. 181

TABLEAU IV : Dosage des corps créatiniques; sujets normaux soumis à *l'adrénaline*..... 184

TABLEAU V : Dosage des corps créatiniques après injection des 3/4 mgrs de *pilocarpine*..... 185

TABLEAU VI : Dosage des corps créatiniques après injection de 1 mgr 1/4 de *pilocarpine*..... 186

§ II. ESSAIS D'EXPLICATIONS 187

§ III. EPILEPSIE 193

TABLEAU VII : Epileptique. Dosage de la créatinine seule 194

TABLEAU VIII : Epileptiques. Dosage des corps créatiniques 198

TABLEAU IX : Epileptiques. Dosage des corps créatiniques et crises 200

§ IV. AGITÉS MANIAQUES 200

TABLEAU X : Agités maniaques. Dosage des corps créatines 204

§ V. PSYCHOSE D'ANGOISSE ET ÉTATS ANXIEUX.. 205

TABLEAU XI : Psychose d'angoisse et dosage des corps créatiniques 206

§ VI. RÉFLEXIONS 207

Pages

CINQUIÈME PARTIE

L'ASTHME

Considérations préliminaires 211

CHAPITRE PREMIER

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DE L'ASTHME

§ I. Intoxication et infection 213
§ II. Asthme d'origine réflexe 216
1° Réflexe d'origine nasale 216
2° Réflexe de l'appareil digestif 217
3° Réflexe génito-urinaire 219
4° Réflexe cardio-artériel 220
5° Réflexe respiratoire 220
6° Réflexe du système nerveux 222
§ III. Etiologies diverses 224

CHAPITRE II

CONCEPTIONS ACTUELLES DE L'ASTHME

SIXIÈME PARTIE

Considérations préliminaires 243

CHAPITRE PREMIER

NOS RECHERCHES DANS L'ASTHME

§ I. Les résultats 245
Tableau XII : Asthmatiques; dosages des corps créatiniques et crise 246
§ II. Essais d'explications 250

CHAPITRE II

REFLEXIONS GENERALES ET CONCLUSIONS

§ I. Réflexions générales 253
§ II. Conclusions 261

Pages

SEPTIÈME PARTIE

BIBLIOGRAPHIE

NOTE 267

CHAPITRE PREMIER

NOLOSYMPATHIQUE ET SYSTEMES ASSOCIES 269

CHAPITRE II

PHYSIOLOGIE GENERALE DU MUSCLE CHIMIE 286

CHAPITRE III

TONUS MUSCULAIRE 293

CHAPITRE IV

CORPS CREATINIQUES 301

CHAPITRE V

ASTHME 321

TABLE DES MATIÈRES 341

L. VINOT
Éditeur
PARIS